FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

423

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude HUGUET

né le 20 juillet 1937 à Paris IXè

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES ADENOMES LANGERHANSIENS HYPOGLYCEMIANTS LEUR DIAGNOSTIC ET LEUR TRAITEMENT CHIRURGICAL.

A propos de 17 observations

Président : Mr. SICARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude HUGUET

né le 20 juillet 1937 à Paris IXè

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES ADENOMES LANGERHANSIENS HYPOGLYCEMIANTS LEUR DIAGNOSTIC ET LEUR TRAITEMENT CHIRURGICAL.

A propos de 17 observations

Président : Mr. SICARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUGAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Laribolsière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

avec ma profonde reconnaissance.

A ma Famille

A mes Amis.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Cette thèse est dédiée à la mémoire
de mon regretté Maître, le Doyen Gaston CORDIER,
qui m'avait inspiré ce sujet peu de temps avant
sa mort.

*
* *

A mon Maître le Professeur André SICARD
qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de mon respectueux
attachement.

A mes Maîtres

le Professeur J.C. RUDLER
le Docteur J. HEPP

Qui m'ont confié les observations
de leur Service.

Je leur voue toute ma reconnaissance
et mon plus profond respect.

Je remercie particulièrement

le Professeur Agrégé M. MERCADIER
le Professeur Agrégé H. GARNIER
le Docteur J. MOREAUX
le Docteur E. MARTIN

Qui m'ont fait bénéficier de leur aide
et de leurs conseils dans la préparation
de ce travail.

A mon Maître

Le Professeur Agrégé Jean LOYGUE

En témoignage de mon admiration et de mon fidèle attachement.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur G. CORDIER, in memoriam
Monsieur le Professeur M. BARIETY et ses Assistants

A mes Maîtres d'Internat

Monsieur le Professeur J.C. RUDLER
Monsieur le Professeur Agrégé J. PERROTIN
Monsieur le Doyen G. CORDIER, in memoriam
Monsieur le Professeur Agrégé J. LOYGUE
Monsieur le Professeur P. PADOVANI
Monsieur le Professeur A. SICARD
Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE
Monsieur le Docteur J. HEPP.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Docteur P. HAUTEFEUILLE
Monsieur le Professeur Agrégé J. FAUREL, in memoriam
Monsieur le Professeur C. CABROL
Monsieur le Professeur Agrégé H. GARNIER
Monsieur le Professeur R. VILAIN
Monsieur le Professeur Agrégé C. COUINAUD
Monsieur le Docteur F. DUBOIS
Monsieur le Professeur Agrégé J. NATALI
Monsieur le Professeur Agrégé Y. GERARD
Monsieur le Docteur J. DESARMENIEN
Monsieur le Professeur Agrégé J. AUVERT
Monsieur le Professeur Agrégé A. MOULONGUET
Monsieur le Docteur J. CUKIER
Monsieur le Professeur Agrégé M. MERCADIER
Monsieur le Docteur J. MOREAUX.

A mes Conférenciers

Externat : Y. TERNON
P. OUDEA

Internat : Y. TERNON
R. PERELMANN

P L A N

INTRODUCTION

I - LES ETAPES DU DIAGNOSTIC

1) Rapporter les troubles à l'hypoglycémie
2) Reconnaître le caractère organique de cette hypoglycémie
3) Apprécier la nature hyperinsulinique de ce syndrome
4) Découvrir le siège de la tumeur
5) Rechercher une polyadénomatose.

II - LE TRAITEMENT CHIRURGICAL ET SES MODALITES

1) Les données anatomiques
2) Technique d'exploration du pancréas
3) Les différents modes d'exérèse
4) Tactique opératoire
5) Les données de l'examen anatomo-pathologique.

III - LES RESULTATS

1) Complications per et post opératoires
2) Evolution, pronostic.

IV - ETUDE DES OBSERVATIONS

Tableau récapitulatif.

CONCLUSIONS ET RESUME

BIBLIOGRAPHIE

*
* *

INTRODUCTION

La chirurgie, et elle seule, peut assurer la guérison de certains états hypoglycémiques, en particulier ceux qui résultent d'une tumeur bénigne des îlots de Langerhans.

Le fait n'est ni nouveau, ni exceptionnel : en effet, près de 40 ans nous séparent du premier succès opératoire dû à Roscoe GRAHAM en 1929, et près d'un millier d'observations ont été rapportées dans la littérautre (en 1960, HANSON faisait état de 600 cas mondiaux de tumeurs insulaires hypoglycémiantes, dont 40 carcinomes).

Cependant, ce type de tumeur est toujours actuellement considéré avec intérêt pour deux raisons essentielles :

- Le diagnostic reste difficile et les examens paracliniques, pourtant de plus en plus nombreux et précis, ne permettent souvent que de suspecter la tumeur, sans pouvoir toujours l'affirmer.

- Le traitement chirurgical est parfois délicat, quand la tumeur est de découverte malaisée; cependant, seule l'ablation de celle-ci permet d'espérer la guérison.

Cette étude, basée sur l'analyse de 17 observations d'adénome Langerhansien hypoglycémiant se propose :

1) de préciser les critères actuels de l'indication opératoire
2) de tenter de codifier la tactique opératoire selon les lésions rencontrées.

*
* *

H. FONCTIONNELLES

- dysfonctionnement du système nerveux autonome, vagotonie
- alimentaires après gastrectomie, gastro-entérostomie
- alcooliques
- post-stimulatives à la leucine (enfants)
- pré-diabétiques
- hyperplasies Langerhansiennes au cours :
  - des pancréatites chroniques
  - des carcinomes exocrines du pancréas.

H. ORGANIQUES

- d'origine . hépatique
  . surrénalienne
  . hypophysaire.

- tumeurs insulinogènes
  - extra-pancréatiques
  - pancréatiques
    - . adénomes Langerhansiens (ou insulomes, insulinomes, nésidioblastomes).
    - . carcinomes Langerhansiens.

Tableau n° I : CLASSIFICATION DES HYPOGLYCEMIES SPONTANEES

I - LES ETAPES DU DIAGNOSTIC

En présence d'une hypoglycémie, l'indication opératoire doit être posée avec beaucoup de circonspection et doit se baser sur des arguments très stricts. Nous ne ferons que rappeler que la majorité des hypoglycémies sont fonctionnelles et qu'une indication hâtive risquerait de conduire à une intervention inutile, sinon nuisible.

En pratique, le diagnostic d'hyperinsulinisme tumoral se pose en plusieurs étapes :

1°) Rapporter les troubles à l'hypoglycémie
2°) Reconnaître le caractère organique de cette hypoglycémie
3°) Apprécier la nature hyperinsulinique de ce syndrome
4°) Découvrir le siège de cette tumeur.

1°) RAPPORTER LES TROUBLES A L'HYPOGLYCEMIE

Cette étape du diagnostic pourrait paraître facile, or il n'en est rien.

a) Les "classiques" petits signes de l'hypoglycémie

attirent volontiers l'attention : asthénie physique et psychique, dérobement des jambes, pâleurs, sueurs, tachycardie, tremblements. Or ces manifestations mineures liées à la réponse adrénalinique sont d'une grande banalité et nullement spécifiques.

b) A l'opposé, les manifestations neurologiques sévères;

spécifiques des hypoglycémies organiques, entraînent quasi-constamment des erreurs de diagnostic. Dans ce cadre, il convient de décrire les accidents neuro-psychiques paroxystiques :

1) Les comas apparaissent très fréquents, et sont même constants pour de nombreux auteurs. Dans notre série d'observations, 13 malades sur 17 avaient eu un ou plusieurs comas.

Précédé ou non de plusieurs malaises, c'est un coma calme, profond, volontiers accompagné de contracture musculaire, sans signe de localisation neurologique, avec souvent un signe de Babinski bilatéral; le facies est couvert de sueurs, les yeux sont fixes en mydriase. La respiration est régulière, l'hypothermie modérée aux alentours de 36° habituelle, le pouls rapide. L'évolution se fait souvent spontanément vers la régression grâce à l'action des mécanismes hyperglycémiants ; un chiffre sub-normal de glycémie peut donc être observé au cours d'un tel coma.

2) Les convulsions s'observeraient dans un tiers des cas, le plus souvent généralisées. Elles furent constatées chez 9 de nos 17 malades. L'électro-encéphalogramme pouvant montrer des signes en foyer, volontiers dans une région temporale, on conçoit que le diagnostic d'épilepsie soit fréquemment porté et qu'un traitement anti-convulsivant soit institué, d'autant plus prolongé qu'inefficace. Au moment des crises, on note des ondes lentes avec rythme Δ diffus.

3) Les troubles psychiques sont d'une extrême fréquence. Ils peuvent être bénins : irritabilité, troubles du comportement, de l'idéation, état pseudo-ébrieux, parfois négligé par l'entourage, car survenant au réveil, de manière transitoire et régressant rapidement avec la prise du petit déjeûner. Mais ils peuvent être graves et réaliser de véritables syndromes psychiatriques, pouvant conduire le malade à l'internement (accès d'agressivité, état confuso-onirique avec hallucinations, tentative de suicide). Il faut insister sur la difficulté du diagnostic des formes pseudo-ébrieuses des hypoglycémies, compte tenu de la possibilité d'hypoglycémie alcoolique, non exceptionnelle et pouvant entraîner la confusion avec un adénome Langerhansien jusqu'à l'intervention (observation de Kahil). Il faut également se méfier des hypoglycémies provoquées chez les psychopathes masquant l'injection d'insuline.

Parmi nos 17 malades, 11 représentaient des troubles psychiques caractérisés.

4) Les accidents moteurs déficitaires sont plus rares (Rosner en a relevé 25 cas dans la littérature).

Précédé ou non de plusieurs malaises, c'est un coma calme, profond, volontiers accompagné de contracture musculaire, sans signe de localisation neurologique, avec souvent un signe de Babinski bilatéral; le facies est couvert de sueurs, les yeux sont fixes en mydriase. La respiration est régulière, l'hypothermie modérée aux alentours de 36° habituelle, le pouls rapide. L'évolution se fait souvent spontanément vers la régression grâce à l'action des mécanismes hyperglycémiants ; un chiffre sub-normal de glycémie peut donc être observé au cours d'un tel coma.

2) Les convulsions s'observeraient dans un tiers des cas, le plus souvent généralisées. Elles furent constatées chez 9 de nos 17 malades. L'électro-encéphalogramme pouvant montrer des signes en foyer, volontiers dans une région temporale, on conçoit que le diagnostic d'épilepsie soit fréquemment porté et qu'un traitement anti-convulsivant soit institué, d'autant plus prolongé qu'inefficace. Au moment des crises, on note des ondes lentes avec rythme Δ diffus.

3) Les troubles psychiques sont d'une extrême fréquence. Ils peuvent être bénins : irritabilité, troubles du comportement, de l'idéation, état pseudo-ébrieux, parfois négligé par l'entourage, car survenant au réveil, de manière transitoire et régressant rapidement avec la prise du petit déjeûner. Mais ils peuvent être graves et réaliser de véritables syndromes psychiatriques, pouvant conduire le malade à l'internement (accès d'agressivité, état confuso-onirique avec hallucinations, tentative de suicide). Il faut insister sur la difficulté du diagnostic des formes pseudo-ébrieuses des hypoglycémies, compte tenu de la possibilité d'hypoglycémie alcoolique, non exceptionnelle et pouvant entraîner la confusion avec un adénome Langerhansien jusqu'à l'intervention (observation de Kahil). Il faut également se méfier des hypoglycémies provoquées chez les psychopathes masquant l'injection d'insuline.

Parmi nos 17 malades, 11 représentaient des troubles psychiques caractérisés.

4) Les accidents moteurs déficitaires sont plus rares (Rosner en a relevé 25 cas dans la littérature).

Cette symptomatologie neurologique oriente donc rarement vers le diagnostic d'hypoglycémie et très souvent ces malades sont considérés comme des épileptiques, des psychopathes, des alcooliques.

L'erreur est d'autant plus fréquente que l'examen clinique entre les crises est strictement normal.

BREIDHAL et PRIESTLEY soulignent la fréquence de ces erreurs de diagnostic et relèvent 46 erreurs initiales sur les 91 malades de la Mayo Clinic :

- épilepsie	14 cas
- psychose	6 cas
- dépression nerveuse	6 cas
- hystérie	4 fois
- alcoolisme	2 fois
- tétanie	2 fois
- ménopause	3 fois
- accidents vasculaires cérébraux	4 fois
- tumeurs cérébrales	2 fois
- diabète	2 fois
- attaque cardiaque	1 fois

Le retard ainsi apporté au diagnostic est souvent important. Les mêmes auteurs notent pour 69 adénomes Langerhansiens hypoglycémiants les chiffres suivants qui illustrent bien la difficulté du diagnostic :

- retard inférieur à 6 mois	9 fois
- entre 6 et 12 mois	10 fois
- entre 1 et 2 ans	15 fois
- entre 3 et 4 ans	17 fois
- entre 5 et 6 ans	10 fois
- entre 7 et 10 ans	7 fois
- au-delà de 10 ans	1 fois.

Dans notre série, les délais entre l'apparition du premier symptôme et l'intervention s'étalent de 2 mois à 10 ans, avec une moyenne supérieure à 3 ans. Ce long retard du diagnostic est d'autant plus regrettable que l'évolution se fait le plus souvent vers l'aggravation et que l'on peut

voir s'installer des séquelles psycho-motrices permanentes, parfois définitives :

- états démentiels pouvant persister après l'ablation de l'adénome (observation 17 : les troubles neuropsychiques persistants après l'exérèse de la tumeur font discuter la responsabilité d'une intoxication oxycarbonée intriquée).

- états pseudo-démentiels (BOUDIN) plus fréquents et se distinguant des précédents par leurs caractères régressifs après l'intervention, même lorsqu'elle est tardive (Alajouanine).

- parmi les autres séquelles neurologiques, il faut retenir l'éventualité d'un syndrome amyotrophique (BOUDIN, ROSNER) prédominant aux extrémités des membres. Si le plus souvent l'évolution de l'amyotrophie est arrêtée lors de la suppression de l'hypoglycémie, la récupération fonctionnelle peut être incomplète. Nous n'avons pas observé ce syndrome.

Il faut donc penser à l'hypoglycémie de parti-pris devant tout accident neurologique ou psychiatrique dont l'étiologie n'est pas évidente. (GILBERT-DREYFUS).

Certains éléments cliniques devraient retenir l'attention et orienter vers l'hypoglycémie :

1) Essentiellement les circonstances de survenue des accidents neuro-psychiques paroxystiques :

- leur caractère spontané (et l'on pensera à éliminer les hypoglycémies par injection d'insuline).
- leur horaire (le matin à jeûn, à distance des repas)
- certaines circonstances favorisantes : effort musculaire important, parfois déclenchant, périodes menstruelles pendant lesquelles l'équilibre glycémique serait perturbé du fait de la stimulation hypophysaire (observation 9), et pour certains auteurs (Léger) la grossesse.

2) Les signes accompagnateurs de l'hypoglycémie, traduisant la décharge adrénalinique : pâleur, sueurs.

3) Et surtout l'épreuve thérapeutique, c'est-à-dire la régression rapide des troubles par absorption de sucre ou perfusions de sérum glucosé

(mais l'accident neurologique peut céder spontanément).

2°) RECONNAITRE LE CARACTERE ORGANIQUE DE CETTE HYPOGLYCEMIE

Le diagnostic d'hypoglycémie étant établi, tout le problème est de différencier les hypoglycémies fonctionnelles des hypoglycémies organiques.

Le diagnostic d'organicité d'une hypoglycémie repose sur plusieurs critères, cliniques et para-cliniques.

1) Cliniquement

a) Ni l'âge, ni le sexe ne sauraient orienter le diagnostic :

- Les adénomes ont été observés à tout âge, depuis les premiers jours de la vie jusqu'à 82 ans dans l'observation de MAHLER. Il est à remarquer que, cependant, la découverte se situe le plus souvent entre 30 et 60 ans.

- S'il y a une égale répartition dans l'un ou l'autre sexe pour l'ensemble des tumeurs insulaires, on peut noter une légère prédominance féminine en ce qui concerne les tumeurs sécrétantes accompagnées d'hypoglycémie : MOSS et RHOADS relèvent 257 tumeurs chez la femme contre 190 chez l'homme. Dans notre série, 9 femmes pour 8 hommes.

b) La sévérité des accidents neuro-psychiques paroxystiques constitue un argument de poids en faveur de l'organicité. Il faut attacher la plus grande importance à l'existence da coma, de crises convulsives; de même la constatation de troubles psychiques marqués doit orienter le diagnostic. L'intensité des manifestations neurologiques qui résument souvent le tableau clinique s'explique aisément si l'on sait que le glucose est le seul aliment énergétique des cellules cérébrales et une hypoglycémie intense et prolongée, source d'anoxie cérébrale peut conduire à une altération irréversible (encéphalopathie hypoglycémique) ou même à la mort.

c) L'existence de la triade de Whipple :

- La survenue de ces accidents neuropsychiques à jeûn, à distance des repas.

- La glycémie inférieure à 0,50 gramme par litre.

- Enfin, la régression des troubles par administration de sucre constituent la triade de WHIPPLE, caractéristique mais non pathognomonique des hyper-insulinismes organiques. Dans notre série la triade de WHIPPLE était au complet dans tous les cas, mais on relève dans la littérature quelques exceptions à cette règle.

d) L'obésité enfin, est un élément de valeur diagnostique certaine, si elle est de constitution progressive et récente; on l'explique à la fois par le renforcement croissant de la ration alimentaire pour prévenir les accidents hypoglycémiques et par une déviation accrue des hydrates de carbones vers le métabolisme lipidique sous l'action de l'insuline.

Cette obésité peut devenir considérable, une malade de PORTER ayant pris 60 kilogrammes en 5 ans. Mais l'absence de variation pondérale ne saurait infirmer le diagnostic d'adénome; BREIDHAL pense que l'amaigrissement est aussi fréquent que l'obésité. Parmi nos 17 malades, nous avons noté que 7 d'entre eux avaient une tendance à l'embonpoint, 2 avaient maigri, les 8 autres n'avaient pas présenté de modification pondérale; dans deux observations, les variations pondérales n'ont pas été notées. L'amaigrissement est un signe classique en faveur de la malignité de la tumeur langerhansienne, mais ce critère est en fait souvent en défaut.

2) Les examens para-cliniques vont révéler le caractère sévère de l'hypoglycémie.

a) La glycémie au cours des accidents neurologiques est en règle inférieure à 0,50 gramme par litre, et constitue un des éléments de la triade de Whipple. Dans notre série, les chiffres de glycémie varient de 0,45 à 0,14 avec une moyenne de 0,32 gramme par litre. Mais il faut parfois répéter les prélèvements pour objectiver une hypoglycémie importante car on sait que la sécrétion réactionnelle d'adrénaline entraîne une mobilisation du glycogène hépatique et une hyperglycémie compensatrice. C'est ainsi que l'on peut observer une discordance entre la biologie et la clinique.

b) La glycémie du matin à jeûn est par contre extrêmement variable d'un jour à l'autre et l'hypoglycémie très inconstante surtout ches les sujets alités et hospitalisés. SCHOLZ et Coll. relèvent parmi 95 malades porteurs

d'une tumeur insulinogène du pancréas seulement 69 pour cent de cas où la glycémie à jeûn était inférieure à 0,65 gramme par litre.

c) Les glycémies nycthémérales mettent en évidence une étonnante instabilité glycémique; la glycémie la plus basse est en règle celle de 8 heures du matin, mais un chiffre nocturne peut être plus élevé qu'un chiffre diurne.

d) C'est essentiellement l'épreuve du jeûne qui a une valeur capitale pour le diagnostic d'organicité d'une hypoglycémie. Le régime hypo-calorique et hypoglucidique de CONN et SELTZER (50 grammes de sucre, 50 grammes de protéines, et 88 grammes de lipides par jour, soit environ 1 200 calories) entraîne habituellement l'apparition d'une crise neurologique avant 48 heures. Dans 74 pour cent des cas, cette crise apparaît même dans les 24 premières heures selon SCHOLZ et Coll. (chez deux malades seulement le jeûne dût être poursuivi au-delà de la 48ème heure). Avant de conclure à la négativité de l'épreuve, il convient d'attendre 72 heures et certains auteurs (FORD) ont proposé de sensibiliser le test par un exercice musculaire important.

Mais il faut savoir que la crise neurologique apparaissant au jeûne n'est pas en soi un signe d'organicité ; elle a été notée une fois par BREIDHAL sur pancréas normal; la coexistence d'une hypoglycémie franche, en règle inférieure à 0,45 gramme par litre, et la régression des troubles par le resucrage permettent par contre d'affirmer l'organicité. Cette épreuve constitue pour de nombreux auteurs le meilleur test d'organicité d'une hypoglycémie; SCHOLZ et Coll. l'ont trouvé constamment positive sur une série de 85 adénomes insulinogènes. Dans notre série, l'épreuve a été pratiquée 12 fois: positive 9 fois, ininterprétable 3 fois (épreuve arrêtée trop tôt, faussement négative).

La positivité de cette épreuve permet d'éliminer les hypoglycémies fonctionnelles dont on sait la fréquence, qu'elles résultent d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome avec vagotonie (c'est le cas le plus fréquent), qu'elles soient liées à un hyperinsulinisme alimentaire dû à des afflux brutaux de glucides réalisés par certaines gastrostomies et gastroentérostomies, ou enfin à une hyper-sensibilité à la leucine ou au

fructose (essentiellement chez l'enfant). Cf. tableau I.

e) Les épreuves d'hyperglycémie provoquée

Per os

(50 grammes de glucose); ce test est très infidèle, tous les types de réponse pouvant être observés : courbe normale, paradiabétique, du fait de l'indépendance de la sécrétion tumorale vis-à-vis de son stimulus normal qu'est l'hyperglycémie. Cependant, elle peut être typique d'un hyperinsulinisme organique et dans ce cas, qui est le plus rare, la flèche d'hyperglycémie ne dépasse pas 1,20 gramme par litre, et surtout l'onde d'hypoglycémie est profonde, prolongée au-delà de la 4ème heure. En fait, cette épreuve n'a d'intérêt que si on la prolonge 5 à 6 heures, ce qui la rapproche de l'épreuve du jeûne.

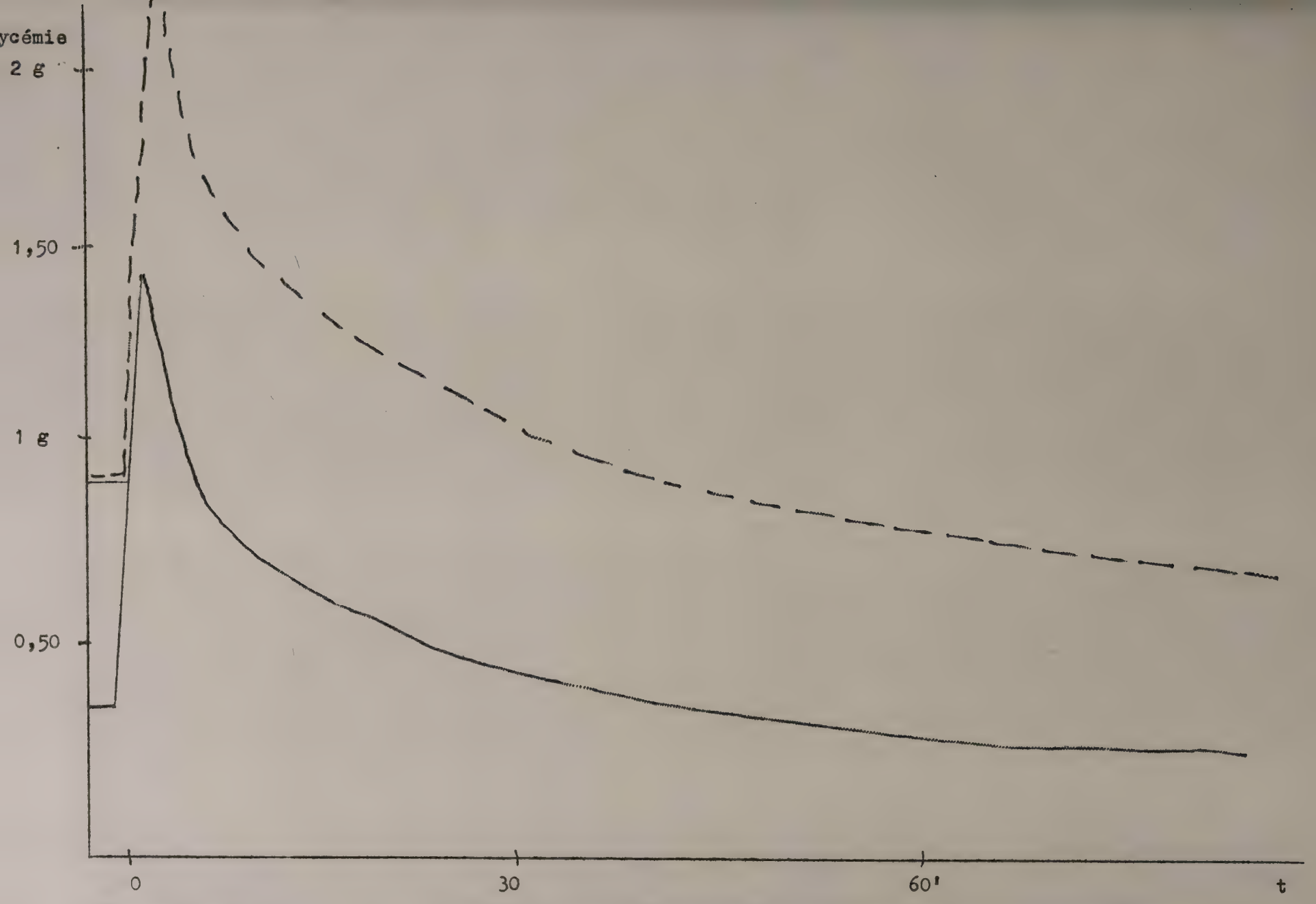
Par voie veineuse

(injection d'une dose de 0,33 gramme de glucose par kilogramme en solution à 50 %). L'enregistrement continu selon la technique de SCHULLER montre typiquement une chute précoce et massive de la glycémie suivie d'aucune réascension secondaire (cf. courbe n° I). Mais selon de GENNES et Coll., ce test est en fait peu concluant, étant donné la variabilité des réponses.

Cependant ce test utilisé chez 11 de nos malades a toujours été positif.

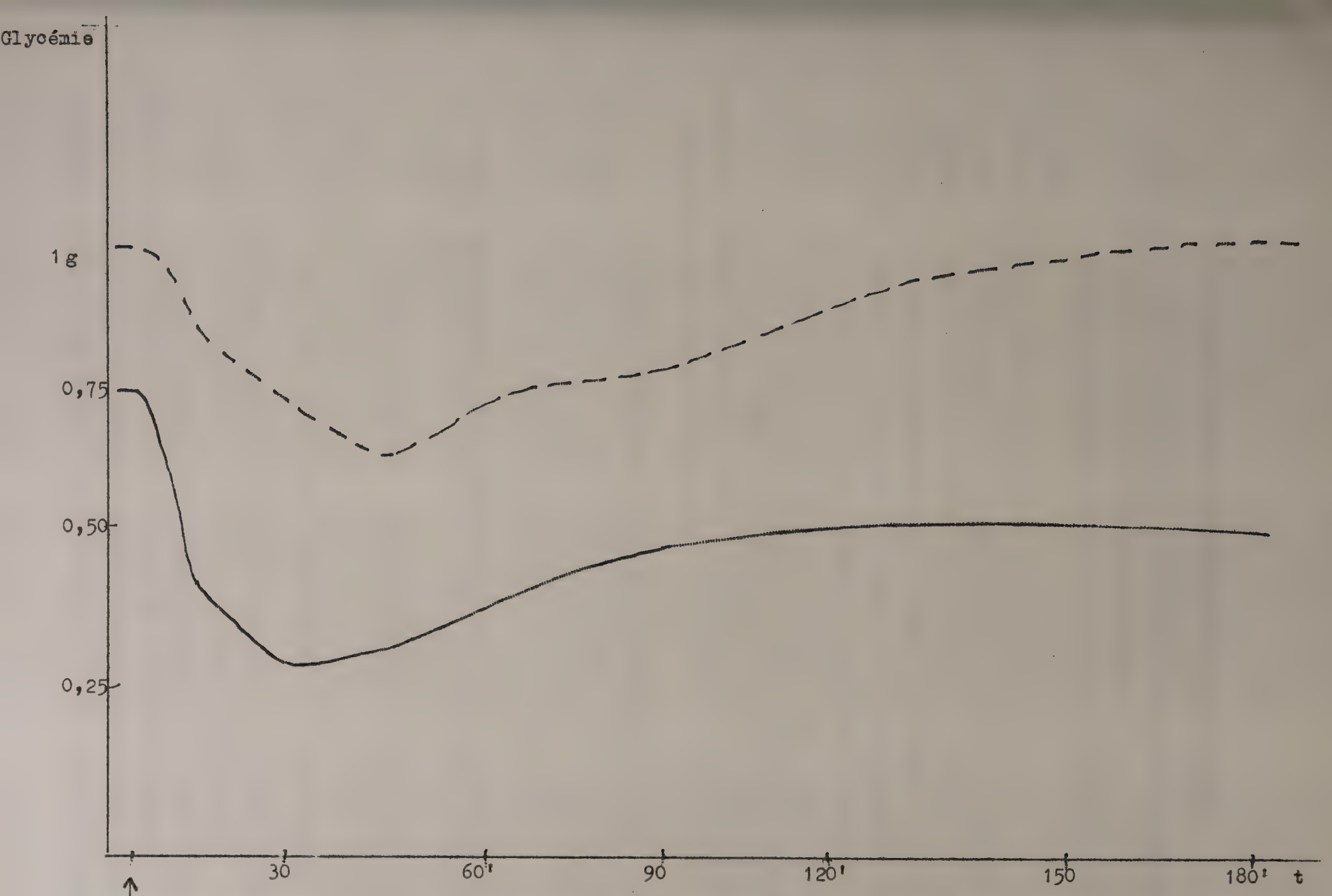
Au total, les meilleurs critères d'organisité d'hypoglycémie nous paraissent être :

- la sévérité des accidents neurologiques
- l'existence d'une triade de WHIPPLE
- la positivité de l'épreuve du jeûne.



Glucose 10g I.V.

Courbe I —— Hyperglycémie provoquée par voie veineuse (Obs. 4)
- - - Courbe témoin



Courbe II : Test au tolbutanide avant et après exérèse de l'adénome. (Obs. 1)

3°) APPRECIER LA NATURE HYPERINSULINIQUE DE CE SYNDROME

1 - Dans un premier temps, il convient d'éliminer les hypoglycémies organiques d'origine hépatique, surrénalienne ou hypophysaire.

- d'origine hépatique, par les tests de mobilisation hépatique du glucose :

- test à l'adrénaline dont on connaît l'action glycogénolytique
- ou mieux test au glucagon (1 milligramme intra-musculaire), la première partie de la courbe ascendante explore les réserves glycogéniques du foie; en cas d'hyperinsulinisme pancréatique, l'ascension glycémique se produit normalement, maxima à la 30ème minute (encore faut-il avoir pratiqué une recharge glucidique dans les jours précédents), la deuxième partie de la courbe descendante, traduit la réponse insulinique à cette "véritable hyperglycémie provoquée endogène". C'est ainsi que MARKS a décrit des hypoglycémies sévères entre la 120ème et 150ème minute au cours des hyperinsulinismes d'origine pancréatique. Mais ce test est surtout utile à éliminer l'origine hépatique d'une hypoglycémie.

- d'origine cortico-surrénalienne et hypophysaire, par leur symptomatologie particulière, les dosages hormonaux (chute profonde et permanente de l'excrétion urinaire des 17 hydroxycorticoïdes et des 17 cétostéroïdes) par des radiographies de la selle turcique, l'examen du champ visuel.

2 - Dans un deuxième temps, on pratiquera les tests d'hyperinsulinisme proprement dits :

a) Le test à l'insuline (conçu par SENDRAIL) fournit des réponses variables et contradictoires et est finalement incapable d'apporter une preuve en faveur de l'hyperinsulinisme d'origine pancréatique; de plus, il est dangereux par l'importance de la chute glycémique qu'il peut entraîner.

b) Le test de la sensibilité à la leucine est lui aussi infidèle et la plupart des auteurs ne lui accordent qu'une place très réservée.

c) Le test au tolbutamide présente par contre un intérêt considérable. L'injection intra-veineuse d'un gramme de tolbutamide provoque sous l'effet d'une décharge d'insuline une chute précoce et massive de la glycémie atteignant moins de 0,40 avant la 30ème minute, et surtout on note une absence

de réascension glycémique au-dessus de 0,50 pendant 120 à 180 minutes; seul ce dernier caractère a une valeur formelle. (Cf. courbe n° II).

Le fait capital est que ce test est très fidèle et pratiquement spécifique, la réponse étant sensiblement normale dans toutes les autres causes d'hypoglycémie (chute moins précoce et moins intense de la glycémie, retour à la normale plus précoce).

Ce test a été pratiqué chez 8 de nos malades et s'est révélé constamment positif. Il faut cependant remarquer qu'une absence de réponse ne doit pas faire repousser le diagnostic d'adénome langerhansien et que d'autre part ce test n'est pas absolument pathognomonique, des résultats positifs ayant été signalés dans d'autres étiologies comme par exemple les hypoglycémies alcooliques (KAHIL), les cirrhoses du foie avec dénutrition.

Il est à noter que l'intensité de la réaction hypoglycémique peut rendre l'épreuve dangereuse dans les cas où la glycémie est basse en permanence; le risque d'accidents neurologiques majeurs doit donc faire rejeter cette épreuve, si la glycémie basale est inférieure à 0,50 gramme par litre (ce qui a été le cas dans plusieurs de nos observations). Une recharge en hydrates de carbone à raison de 300 à 500 grammes par jour pendant les quelques jours qui précèdent l'épreuve est une bonne précaution, de même que la présence à portée de main au cours de l'épreuve de sérum glucosé hypertonique.

d) Les dosages d'insulinémie peuvent apporter un argument capital au diagnostic d'adénome langerhansien, ils peuvent être réalisés par méthodes biologiques ou mieux par méthode immunoradiochimique.

Le caractère capricieux de la sécrétion tumorale explique l'inconstance de l'élévation des chiffres d'insulinémie. Ainsi, FLOYD trouve sur une série de 10 malades des taux d'insulinémie à jeûn anormalement élevés, dans 5 cas seulement, et encore dans un cas a-t-il fallu faire 14 prélèvements en 6 jours pour trouver une seule fois un taux franchement pathologique.

SAMOLS et MARKS, sur 10 tumeurs langerhansiennes prouvées chirurgicalement constatent une augmentation de l'insulinémie à jeûn chez 9 patients au moins à un examen.

Il est plus intéressant de doser l'insulinémie, après stimulation

par le tolbutamide qui augmente les chiffres de manière caractéristique en cas d'adénome langerhansien (alors que chez le sujet normal, c'est l'hyperglycémie qui entraîne les taux les plus élevés d'insulinémie plasmatique). Dans la même série de 10 malades, FLOYD constate qu'après stimulation par le tolbutamide, le taux d'insulinémie s'élève dans 7 cas, les prélèvements les plus significatifs étant ceux des 20 premières minutes. SAMOLS retrouve cette élévation de l'insulinémie dans 5 cas sur 10 après épreuve au tolbutamide.

La stimulation par la leucine donne des résultats inconstants, quant à l'augmentation du taux d'insulinémie après perfusion glucosée intraveineuse, elle n'est retrouvée anormalement élevée que dans la moitié des adénomes langerhansiens pancréatiques selon FLOYD.

Au total, ce test biologique est très utile au diagnostic d'un hyperinsulinisme organique qu'il peut venir directement confirmer, mais, tout comme les épreuves classiques, ces résultats ne sont pas absolument constants et ne permettent pas d'assurer le diagnostic de tous les adénomes langerhansiens; le caractère normal d'une épreuve ne saurait infirmer le diagnostic.

Dans notre série de 17 malades, les dosages d'insulinémie ont été pratiqués 8 fois et se sont montrés caractéristiques 6 fois. Dans deux cas (observations 6 et 11) les valeurs étaient sub-normales, mais il n'a pas été pratiqué de stimulation par le tolbutamide.

Les dosages d'insulinémie du sang portal en cours d'intervention peuvent montrer une élévation caractéristique bien supérieure à celle du sang veineux périphérique (13 fois pour Samols et Marks); l'explication de ces différences réside dans la dilution sanguine d'une part, et dans la captation hépatique d'insuline d'autre part. Cette mesure a été effectuée chez une de nos malades, mais les chiffres ne sont pas caractéristiques (observation 6).

Ainsi parvient-on au diagnostic d'hyperinsulinisme tumoral; il reste à préciser son origine pancréatique ou extra-pancréatique.

4°) DECOUVRIR LE SIEGE DE LA TUMEUR

Jusqu'à ces dernières années, cette étape du diagnostic était le plus souvent impossible, étant donné la petite taille habituelle de la tumeur pancréatique.

En effet les méthodes classiques sont le plus souvent insuffisantes :

- les radiographies de l'abdomen sans préparation n'apportent aucun renseignement, sauf dans les cas exceptionnels où la tumeur est calcifiée et spontanément visible (MOSS et RHOADS).

- Le transit baryté gastro-duodénal met rarement en évidence un adénome ectopique intra-pariétal logé dans le mur duodénal ou gastrique; des clichés en couches minces, une duodénographie hypotonique réaliseraient les meilleures conditions d'examen.

- Les tomographies transversales du pancréas, après double insufflation gazeuse gastrique et rétro-péritonéale ne peuvent objectiver qu'une tumeur déjà volumineuse (2 observations de LEVRAT).

Deux techniques d'exploration plus récentes apparaissent d'un grand intérêt :

- L'artériographie sélective du pancréas selon la méthode de SELDINGER grâce à deux cathéters placés en regard de l'ostium du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure a déjà permis de découvrir plusieurs adénomes de petite taille (5 cas rapportés dans la littérature, dont l'un de 1,5 mm dans l'observation de OLSONN). Dans notre observation 11, l'artériographie sélective coeliaque et mésentérique supérieure a permis de mettre en évidence une petite opacité arrondie de 1,2 centimètre de diamètre, siégeant à gauche de l'artère gastro-duodénale et irriguée par l'une de ses branches (cliché n° 1). Mais l'artériographie a été négative chez deux autres malades (observation 6 et 7) qui présentaient cependant une tumeur de la taille d'une bille. La traduction artériographique des adénomes Langerhansiens apparaît donc inconstante et dépend du volume de la tumeur et de son degré d'hypervascularisation.

- La scintigraphie pancréatique à la méthionine marquée au selenium (ZUIDEMA) a pu récemment révéler des adénomes, mais sa pratique n'est pas répandue, et là encore on peut penser qu'elle ne permettra de détecter que des tumeurs d'un volume appréciable; ses renseignements nous paraissent a priori devoir être moins fins que ceux fournis par l'artériographie.

Cliché n° 1 : image artériographique d'un adénome langerhansien de la tête du pancréas. (obs. n° 11)

Ces différents examens complémentaires peuvent permettre de diagnostiquer les tumeurs insulinogènes autres que les adénomes Langerhansiens : tumeurs extra-pancréatiques, carcinomes Langerhansiens.

- Les tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques sont de connaissance récente et plus rares que les adénomes Langerhansiens (SILVERSTEIN fait état de 57 cas en 1964).

Ces tumeurs siègent le plus souvent à l'étage rétro-péritonéal ou rétro-pleural; elles sont habituellement volumineuses, parfois palpables ou visibles sur un simple cliché d'abdomen ou de thorax; leur origine est le plus souvent mésenchymateuse, plus rarement épithéliale et il s'agit alors le plus souvent d'hépatomes, rarement de cancers digestifs (estomac, colon). L'insulinémie ne serait pas augmentée au cours de l'évolution de telles tumeurs, ce qui a fait discuter la sécrétion d'un facteur hypoglycémiant inconnu, d'une substance insuline-like. L'association d'une telle tumeur extra-pancréatique à un adénome Langerhansien est néanmoins possible comme le suggère l'observation récente de LEGER et Coll., mais dans ce cas, la responsabilité de l'hypoglycémie semble devoir être attribuée à la tumeur extra-pancréatique, étant donné le caractère histologiquement non fonctionnel de l'adénome (il faut rappeler à ce sujet que la majorité des adénomes Langerhansiens ne sont pas sécrétants, selon MOSS et RHOADS).

- Les carcinomes Langerhansiens sont également rares (12 pour cent des tumeurs insulaires hypoglycémiantes pour MOSS et RHOADS). Nous entendons par là les cancers Langerhansiens indiscutables, accompagnés de métastases, et non pas les adénomes Langerhansiens histologiquement suspects de malignité mais dont l'évolution clinique est bénigne. Cliniquement, l'altération de l'état général, l'amaigrissement, inhabituels au cours de l'évolution des adénomes, surtout la rapidité de l'évolution et la sévérité des troubles pourraient attirer l'attention. A l'examen, on peut percevoir une masse abdominale épigastrique, parfois accompagnée d'un gros foie induré. Les examens complémentaires confirment souvent la nature tumorale maligne de cette hypoglycémie; signes de compression extrinsèque ou même d'envahissement pariétal sur le transit baryté gastro-duodénal, image directe de la tumeur sur les tomographies du pancréas, altération morphologique et même thrombose de la veine splénique sur les clichés de spléno-portographie (SIGUIER, 1956).

Enfin l'artériographie sélective du pancréas peut visualiser directement la tumeur et surtout montrer au temps parenchymateux hépatique des images de métastases comme nous avons eu l'occasion d'en observer dans un cas récent. (En dehors de ces 17 observations d'hypoglycémies par adénome Langerhansien, nous avons observé 2 cas de carcinome Langerhansien avec métastases hépatiques qui ont été éliminés du cadre de cette étude).

- Nous ne ferons que mentionner les hyperplasies Langerhansiennes, isolées ou accompagnant une pancréatite chronique ou un cancer exocrine du pancréas; leur autonomie est actuellement discutée et la majorité des auteurs pense que tout syndrome d'hyperinsulinisme organique répond à une lésion tumorale.

Au terme de ces différents examens cliniques et paracliniques, on voit que l'indication opératoire est habituellement posée sur la constatation d'un syndrome métabolique d'hyperinsulinisme organique et beaucoup plus rarement sur la mise en évidence d'une tumeur.

Aucun signe n'apparaît absolument constant, ni pathognomonique et au total, les diverses explorations n'aboutissent le plus souvent qu'à un diagnostic de présomption et non de certitude.

Cependant l'indication opératoire ne doit pas être différée trop longtemps, pour plusieurs raisons :

- risque d'irréversibilité des troubles neuro-psychiques et même d'évolution mortelle lors d'un accident paroxystique,
- risque de transformation maligne (à vrai dire exceptionnelles),
- obésité croissante venant gêner l'opération chirurgicale.

L'évolution des troubles est classiquement progressive, en fait souvent déconcertante et de longues périodes de latence de plusieurs années comme dans certaines de nos observations peuvent s'observer entre deux accidents. Cependant, la tendance à l'aggravation et au rapprochement des crises est habituelle, et l'absence d'amélioration par le traitement médical (régime + corticoïdes) constitue un test thérapeutique en faveur de l'origine tumorale de l'hypoglycémie.

5°) RECHERCHER UNE POLYADENOMATOSE

Le diagnostic d'adénome Langerhansien étant posé ou du moins soupçonné, il convient avant l'intervention de rechercher les éléments d'une adénomatose polyendocrinienne dont on sait la possibilité.

On ne manquera pas d'explorer la thyroïde, les para-thyroïdes, l'hypophyse, les surrénales. MOLDAWER cite 28 cas de polyadénomatose dont les associations sont les suivantes :

- tumeurs de l'hypophyse, des para-thyroïdes et du pancréas, 14 fois
- tumeurs des para-thyroïdes et du pancréas, 6 cas
- tumeurs de l'hypophyse et du pancréas, 2 cas.

Underdahl note 7 fois sur 8 l'atteinte des glandes surrénales mais l'adénome surrénalien n'était pas sécrétant. Nous n'avons retrouvé qu'un cas dans notre série (observation 15) où coexistaient un adénome Langerhansien sécrétant et une adénose cortico-surrénalienne bilatérale considérable, découverte à l'autopsie.

Enfin l'association de cette tumeur des îlots β de Langerhans à une tumeur non β de Zollinger-Ellison sera discutée devant une symptomatologie digestive associée : crises douloureuses épigastriques que certains auteurs considèrent comme faisant partie intégrante du tableau des hypoglycémies. Elles correspondraient à la classique faim douloureuse qui peut être reproduite par l'injection d'insuline : l'hypoglycémie agirait directement sur l'hypothalamus et la sécrétion gastrique se ferait par l'intermédiaire des vagues et d'une sécrétion d'adrénaline. Dans l'observation 12, quelques douleurs épigastriques furent constatées, mais sans aucun caractère ulcéreux. Certaines observations de la littérature sont plus évocatrices et mentionnent une symptomatologie digestive sévère : ulcéres térébrants, hémorragies, perforation. Sur 40 cas d'adénomes hypoglycémiants, PORTER constate 4 hémorragies digestives dont 3 furent mortelles et liées à deux ulcères duodénaux et un ulcère gastrique. La responsabilité du syndrome de Zollinger-Ellison ne peut être affirmée, mais l'histoire en est évocatrice. En 1959, Zollinger et Elliot relèvent 75 cas de syndromes de Zollinger-Ellison parmi lesquels 6 s'accompagnent d'hypoglycémie. Ils pensent que ces malades ont un insulinome β associé à une tumeur insulaire non β, mais chez aucun d'entre eux il n'y eut d'évidence de deux types de tumeurs pancréatiques et certains auteurs

comme Van der Sluys-Veer pensent qu'une même tumeur peut avoir des potentialités endocriniennes multiples. Plus récemment une observation de SOMMELET signale la survenue au décours de l'exérèse d'un adénome Langerhansien hypoglycémiant d'une hématémèse importante et dans les mois qui suivent, la constitution d'une sténose peptique de l'oesophage. La formulle cellulaire de cet adénome était mixte, α et β, avec une légère prédominance β, le parenchyme péritumoral montrant une hyperplasie à cellules uniquement β.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer une telle association.

*
* *

II - LE TRAITEMENT CHIRURGICAL ET SES MODALITES

Les difficultés rencontrées lors du traitement chirurgical des adénomes Langerhansiens hypoglycémiants sont essentiellement variables d'un cas à l'autre et dépendent de multiples facteurs :

- degré d'obésité
- taille et siège de la tumeur, conditionnant la facilité de sa découverte opératoire,
- caractère unique ou multiple enfin.

Le problème majeur est bien celui du repérage per-opératoire de la tumeur qui conditionne l'étendue de l'exérèse chirurgicale pouvant aller de la simple énucléation à la pancréatectomie totale dans certains cas.

L'intervention sera précédée dans tous les cas d'un régime de recharge glucidique et d'un traitement corticoïde afin de minimiser les risques de collapsus hypoglycémique et de prévenir un syndrome hyperthermique post-opératoire (CONN et SELTZER).

1°) LES DONNEES ANATOMIQUES

a) Le siège

Les adénomes Langerhansiens peuvent siéger en n'importe quel point du pancréas ou même en dehors de lui. Dans leur statistique mondiale arrêtée en 1958, MOSS et RHOADS notent une légère prédominance de ces tumeurs dans la queue du pancréas (32,5 pour cent), la tête du pancréas étant intéressée dans 26,8 pour cent et enfin le corps dans 24,6 pour cent. (Cf. schéma 1). Cette légère prédominance dans le segment corporéo-caudal, également constatée par ROGERS, est-elle liée au fait que dans cette région les îlots de Langerhans sont plus nombreux, ou simplement comme le pense MALHER, au fait qu'il s'agit de la plus grande partie du pancréas dans l'ensemble duquel les adénomes sont répartis de façon homogène ? En fait, l'égale répartition des adénomes dans les divers segments de la glande est vraisemblable si l'on songe

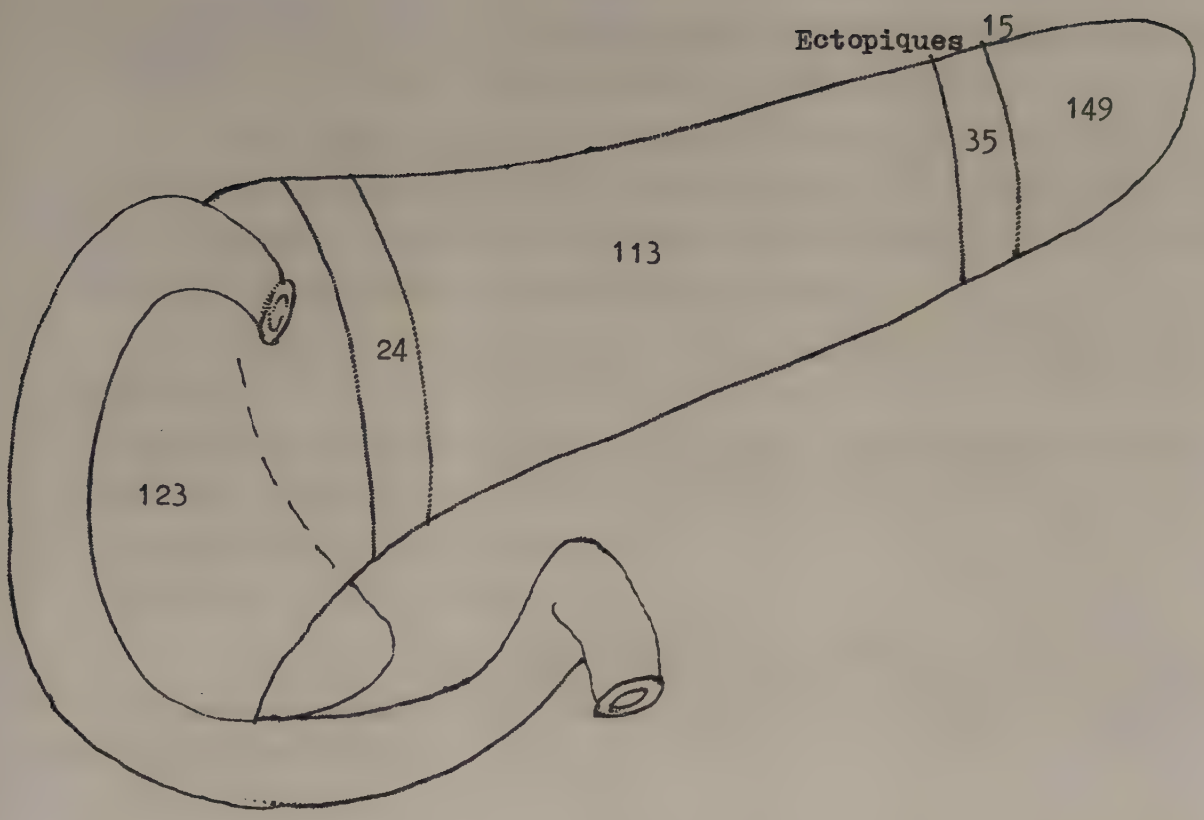


Schéma n° 1 : Localisation des adénomes langerhansiens (de nature bénigne et suspecte de malignité) d'après la statistique de Moss et Rhoads (1958)

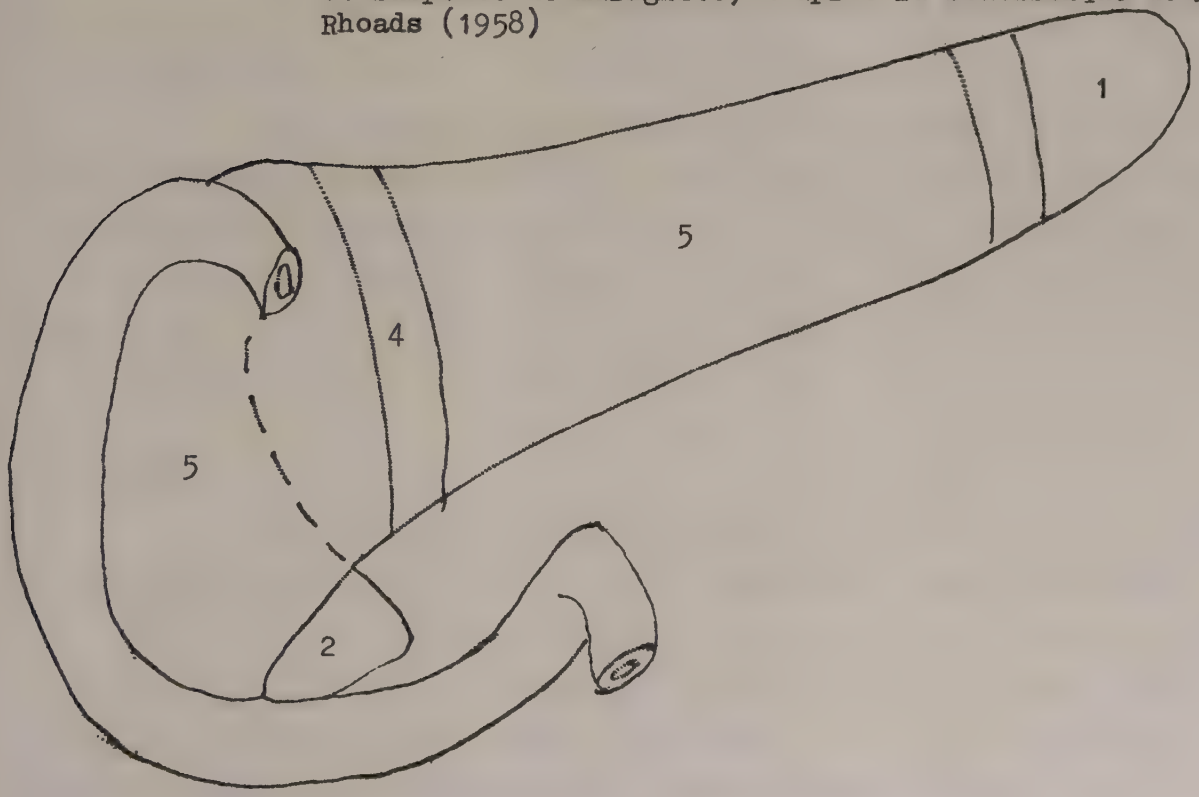


Schéma n° 2 : Localisation des 17 cas rapportés.

que les tumeurs de la tête du pancréas sont celles qui passent le plus souvent inaperçues et qui échappent donc parfois aux statistiques.

Les adénomes ectopiques s'observent dans 3,3 pour cent des cas; leur siège est variable mais les plus fréquents sont le duodénum, l'estomac, le hile splénique, le pédicule hépatique. Plus exceptionnellement, la vésicule biliaire, l'intestin grêle, le diverticule de Meckel.

Notre courte série d'observations nous permet de relever (cf. schéma 2) :

- 7 adénomes de la tête du pancréas, dont deux du petit pancréas de Winslow
- 4 adénomes isthmiques
- 5 adénomes du corps du pancréas
- 1 adénome de la queue du pancréas.

Compte tenu de la topographie, notre série est particulièrement intéressante car ce sont les adénomes céphaliques qui soulèvent le plus de problèmes thérapeutiques.

b) Taille

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur petite de 1 à 3 centimètres de diamètre dans 75 pour cent des cas pour MOSS et RHOADS.

Mais la taille peut être plus petite et WARREN définit l'adénome comme étant une tumeur supérieure à 1 millimètre de diamètre, ou beaucoup plus grande, atteignant 15 centimètres de diamètre dans le cas exceptionnel de PEYSTER et GILCHRIST. Le volume de la tumeur n'est pas toujours proportionnel à son activité sécrétoire et les accès d'hypoglycémie les plus graves peuvent résulter des tumeurs les plus petites.

c) Nombre

Dans la majorité des cas, la tumeur est unique mais dans 14,7 pour cent des cas selon MOSS et RHOADS existent des tumeurs multiples.

Il est exceptionnel de retrouver plus de 2 ou 3 adénomes, et en cas de multiplicité, les tumeurs sont proches les unes des autres dans les trois-quarts des cas selon GOOD. Les tumeurs sont parfois si nombreuses qu'elles peuvent être disséminées dans toute la glande, réalisant une véritable

adénomatose. Arbitrairement MOSS et RHOADS parlent d'adénomatose si le nombre des tumeurs est égal ou supérieur à 10 (17 cas dans la littérature en 1958).

Dans notre série, nous relevons 14 fois une tumeur unique, deux fois une tumeur bi-nodulaire et un cas d'adénomatose (7 adénomes Langerhansiens authentiques disséminés dans l'étendue de la glande enlevés chirurgicalement et d'autres restant en place).

d) Forme, coloration et consistance de la tumeur

La tumeur est régulièrement arrondie, entourée d'une capsule la séparant du parenchyme environnant, mais celle-ci peut faire défaut sans pour cela signer la malignité de la prolifération.

La coloration varie du gris rosé ou du violacé au pourpre ou violet foncé surtout quand la tumeur est de grande taille.

Sa consistance est habituellement plus ferme que le parenchyme environnant et cette induration permet de reconnaître au palper les tumeurs de siège profond intra-céphalique par exemple.

2°) TECHNIQUES D'EXPLORATION DU PANCREAS

Dans tous les cas, une large voie d'abord s'impose :

- une incision médiane sus-ombilicale prolongée plus ou moins bas suffit dans la plupart des cas, en s'aidant au besoin d'un rétracteur sterno-costal.
- mais certains auteurs préfèrent une voie d'abord transversale, sectionnant les deux grands droits.

Tout le problème est de ne pas méconnaître la tumeur, c'est dire que l'exploration du pancréas sera particulièrement méthodique et soigneuse :

Ouverture de l'arrière cavité des épiploons : effondrement du petit épiploon, division entre deux lignes de ligature du ligament gastro-colique ou décollement colo-épiploïque selon les cas; la face antérieure de la tête du pancréas sera découverte en totalité après avoir abaissé la racine du méso-colon transverse qui barre sa partie inférieure.

La face postérieure de la glande est d'accès plus difficile. Elle sera abordée :

à droite, par un large décollement rétroduodéno-pancréatique poussé loin en dedans jusqu'à la face antérieure de l'aorte.

à gauche, l'accès le plus simple est sans doute l'incision du péritoine au bord inférieur du corps et de la queue du pancréas, ce qui permet de cliver le mésogastre postérieur et de pouvoir ainsi palper la glande entre deux doigts antérieur et postérieur. Le décollement spléno-pancréatique gauche donne une excellente exposition mais est plus délabrant et risque d'entraîner une effraction traumatique de la rate chez ces malades souvent obèses.

En dépit des techniques d'exposition les plus complètes et des recherches les plus minutieuses, on risque fort de méconnaître un petit adénome situé à l'intérieur du parenchyme pancréatique surtout dans sa portion la plus épaisse, c'est-à-dire la tête du pancréas. Deux zones restent d'exploration particulièrement difficile, quelle que soit la technique utilisée :

a) l'isthme du pancréas à la limite des deux décollements droit et gauche; là le palper bi-digital est impossible.

b) le prolongement rétro-veineux de la tête du pancréas encore appelé petit pancréas de Winslow, d'un volume souvent important mais masqué par le pédicule mésentérique supérieur. La ligature du tronc veineux gastro-colique de Henlé et le passage d'un lacs autour de la veine mésentérique supérieure pour l'attirer vers la gauche peuvent aider l'exploration, qui reste néanmoins toujours délicate à ce niveau. L'observation 13 illustre bien la difficulté de repérage d'un adénome du petit pancréas de Winslow puisque la tumeur ne fut découverte qu'à la quatrième intervention.

Dans l'avenir, l'étude de la radioactivité per-opératoire du pancréas grâce à un compteur type Geiger-Muller nous semble une méthode particulièrement intéressante pour détecter une petite tumeur de siège profond.

3°) LES DIFFERENTS MODES D'EXERESE

L'exérèse de la tumeur peut se faire par énucléation simple ou pancréatectomie.

- L'énucléation est a priori l'intervention la plus justifiée vis-à-vis d'une tumeur petite et de nature bénigne. Cependant, on peut lui opposer trois reproches :

- Elle n'est pas toujours possible du point de vue technique, quand l'adénome n'est pas bien encapsulé; l'absence de plan de clivage doit d'ailleurs faire redouter la malignité, ce qui fut vérifié dans deux observations de notre série (observations 7 et 10) où une tentative d'énucléation échoua et où l'on dut pratiquer une duodéno-pancréatectomie céphalique.

- Ce type d'exérèse peut être la source de complications, en cas de tumeur profondément enfouie dans le parenchyme pancréatique : en effet la traversée d'une importante couche de pancréas nécessaire à l'énucléation risque de léser les canaux pancréatiques, le canal de Wirsung, source de fistule pancréatique ou de pancréatite aiguë dans certains cas. Nous ne relevons aucune complication de ce type dans notre série, mais certains auteurs comme BREIDHAL insistent sur le risque de fistule pancréatique après énucléation (20 fois sur 48); quelques cas de pancréatite aiguë hémorragique sont signalés dans la littérature (WARREN, LEGER).

- Enfin, cette exérèse limitée constitue une intervention incomplète en cas de tumeurs multiples (14,7 pour cent des cas selon MOSS et RHOADS); plusieurs observations notent l'existence de foyers adénomateux au voisinage immédiat de l'adénome principal. (BORIES-AZEAU, GUILLEMIN, pour ne citer que les plus récentes).

- Toutes ces raisons font théoriquement préférer la pancréatectomie partielle, mais cette intervention est de gravité toute différente suivant qu'il s'agit d'une pancréatectomie gauche, que l'on peut élargir sans risque important jusqu'au plan portal, ou d'une duodéno-pancréatectomie céphalique dont la morbidité et la mortalité ne sont pas négligeables. Ainsi le siège de la tumeur est un élément majeur dans la discussion de la tactique opératoire.

4°) TACTIQUE OPERATOIRE

On peut distinguer schématiquement deux éventualités :

I - La tumeur est évidente

et seul se pose le problème de l'étendue de l'exérèse. L'indication va essentiellement dépendre du siège de l'adénome.

a) L'adénome siège sur le segment corporéo-caudal

L'attitude de certains auteurs est systématique et se résume à la pancréatectomie gauche (elle fut réalisée de principe dans les observations 3 et 4), intervention comportant peu de risques, n'entraînant pas de séquelles, ayant l'avantage éventuel d'enlever des foyers adénomateux multiples, et n'étant que rarement suivie de complications locales (fistule pancréatique en particulier). Cependant dans notre série, nous avons à déplorer deux abcès sous-phréniques (observations 3 et 5), un faux kystes nécrotique (observation 14) et une fistule pancréatique (observation 15). Cette intervention comportera ou non une splénectomie selon les conditions locales.

Si ce mode d'exérèse élargie présente des avantages théoriques incontestables, on voit que sa morbidité n'est pas négligeable et il ne saurait être question d'en faire une application systématique.

L'énucléation reste pour nous l'intervention de choix en cas d'adénome superficiel suffisamment extériorisé, ce qui est souvent le cas (observations 6 et 12). Cependant, même dans ce cas, si l'on ne trouve pas de plan de clivage net, si on a l'impression d'avoir lésé des canaux pancréatiques, si l'examen histologique extemporané soupçonne la malignité, il faut élargir alors l'intervention en réalisant une pancréatectomie gauche.

b) L'adénome est de siège céphalique

Dans ce cas nous préconisons de commencer l'intervention par une tentative d'énucléation (observations 1, 2, 9, 12, 16 et 17). La duodéno-pancréatectomie céphalique ne sera envisagée que si la tumeur est mal clivable, si l'on a des ennuis hémorragiques (et alors la malignité pourra être suspectée) ou si on a l'impression d'avoir lésé le canal de Wirsung. Dans deux de nos observations (7 et 10), l'absence de plan de clivage permettant l'énucléation obligea à une duodéno-pancréatectomie céphalique : il s'agissait dans les deux cas d'adénome Langerhansien suspect de malignité.

Même dans ce cas, où la découverte de la tumeur a été facile, on ne manquera pas d'explorer minutieusement tout le reste de la glande à la recherche d'une ou plusieurs tumeurs associées. Pour juger du caractère complet de l'exérèse, certains auteurs attachent de l'importance à l'élévation rapide de la glycémie après l'ablation de l'adénome, mais ce signe qui

permettrait de conclure à l'absence d'autres tumeurs peut être retardé de quelques heures, ce qui lui enlève de la valeur en tant que test per-opératoire, d'autant que son évaluation est gênée par les perfusions de sérum glucosé habituellement pratiquées. Dans tous les cas, l'examen histologique extemporané de la tumeur enlevée nous semble une précaution indispensable :

1) pour confirmer le diagnostic de nature de cette tumeur,
2) pour tenter de préciser, dans la mesure du possible, la bénignité ou la malignité.

II - On ne découvre aucune tumeur

Et pourtant l'ablation de l'adénome hypoglycémiant est d'une importance essentielle, car elle seule peut assurer la guérison. Dans ces cas, non exceptionnels, le pancréas apparaît normal, même après palpation minutieuse de la tête, après dissection du petit pancréas. On vérifie les aires d'ectopie des adénomes Langerhansiens (parois gastrique, duodénale, pédicule splénique, hépatique); on recherche une tumeur extra-pancréatique (rétropéritonéale en particulier). La constatation d'un certain degré de pancréatite ne doit pas faire éliminer la tumeur car les hypoglycémies sévères accompagnant cette affection sont à vrai dire exceptionnelles (observation de LATASTE).

La crainte de méconnaître un adénome explique que l'on ait proposé le recours à :

- La pancréatographie, mais une petite tumeur peut n'entraîner aucune déformation canalaire, et cette méthode n'est pas anodine.

- La biopsie avec examen histologique extemporané : l'étude d'un fragment biopsique permettrait d'orienter le traitement en montrant :

- ou bien un pancréas normal sans hyperplasie ni trace de tumeur, ce qui doit faire poursuivre la recherche de l'adénome;
- ou bien une hyperplasie, augmentation en taille et en nombre des îlots de Langerhans, macropolynésie, qui en fait ne constitue pas une entité anatomopathologique spécifique car elle peut s'observer dans trois circonstances : après un régime de recharge glucidique (ce qui est habituellement le cas de ces malades), c'est dire avec quelles réserves on accordera de

de la valeur à cet aspect histologique, exceptionnellement à l'état isolé, beaucoup plus souvent en association avec un adénome. Certains auteurs ont voulu aller plus loin dans l'analyse des résultats histologiques et ont accordé de la valeur à la formule cellulaire B/A (HULTQUIST) :

Normalement le rapport cellulaire B/A est de 70 %.

La diminution du rapport serait en faveur d'un adénome de voisinage (multiplication des cellules A dans le parenchyme extra-tumoral réagissant à l'hypersécrétion d'insuline par sécrétion de glucagon) et cette constatation inciterait à poursuivre la recherche de l'adénome.

A l'inverse, l'augmentation du rapport B/A infirmerait l'adénome et inciterait à la pancréatectomie de "réduction".

En fait, on ne peut baser la tactique opératoire sur la biopsie car il est prouvé que ces modifications cellulaires sont inconstantes et qu'en particulier il est des cas d'adénomes avec îlots à prédominance de cellules B dans le tissu proche de la tumeur (cf. observation 13).

Par conséquent, quand le diagnostic d'hyperinsulinisme organique est certain, et que l'on ne trouve pas de lésion pancréatique responsable (ni extra-pancréatique bien entendu), il faut persister à penser que le malade présente un adénome Langerhansien trop petit pour être décelé par les moyens actuels d'exploration (c'est souligner la valeur de l'artériographie pré-opératoire).

Si l'on a proposé parfois, dans ces cas "d'hypoglycémie sans adénome" une vagotomie d'action douteuse voire l'abstention, la seule attitude logique est l'exérèse pancréatique, non pas dans un but de réduction d'une hypothétique hyperplasie Langerhansienne isolée, dont l'autonomie est très discutable, mais à la recherche de la tumeur. L'incertitude du siège de la tumeur explique la diversité des tendances thérapeutiques, dans ces cas d'exploration blanche :

a) La tendance classique est de réaliser une pancréatectomie gauche large, s'étendant jusqu'au plan portal; enlevant ainsi les 2/3 du pancréas, on aura deux chances sur trois d'enlever la tumeur, compte tenu de l'égale répartition des adénomes dans les divers segments de la glande. C'est effectivement grâce à une pancréatectomie gauche "aveugle" que deux adénomes

ont pu être enlevés dans l'observation 5. Mais chez trois autres malades (observations 8, 13, 15), la pancréatectomie gauche "aveugle" laissa l'adénome en place. Il faut insister sur la nécessité de coupes sériées du pancréas si l'on ne veut pas méconnaître des adénomes de petite taille.

b) Une tendance nouvelle a été proposée par des auteurs américains (FONKALSRUD et MILLER) : duodénopancréatectomie céphalique première, et la justification d'une telle attitude se base sur différents arguments :

1°) La tête pancréatique est le segment de glande le plus difficile à palper car le plus épais, et l'on conçoit que la majorité des adénomes passés inaperçus lors d'une 1ère intervention siègent dans ce segment (statistique de Moss et Rhoads).

2°) La duodéno-pancréatectomie céphalique de totalisation pratiquée après pancréatectomie gauche ayant laissé un adénome céphalique en place est grave, puisque selon MOSS et RHOADS, ce type d'intervention comporterait 33 pour cent de mortalité, mais en fait cette série se base sur 3 cas; à l'inverse, la pancréatectomie gauche de totalisation serait beaucoup plus facile qu'une duodéno-pancréatectomie céphalique secondaire.

Au total, en cas d'exploration blanche, il n'y a pas d'attitude univoque, mais selon les cas, suivant les données de l'exploration opératoire, on sera amené à pratiquer une pancréatectomie droite ou gauche, dont l'efficacité sera jugée sur l'évolution post-opératoire.

En effet, la persistance éventuelle de l'adénome sera vite confirmée par la répétition des accidents souvent aggravés par la pancréatectomie (observations 8, 13 et 15). Dans ce cas, l'absence d'amélioration peut amener à discuter l'élargissement de la pancréatectomie qui risque alors d'être totale (ce qui permit de découvrir dans l'observation 13 un adénome situé dans le petit pancréas de Winslow chez une malade déjà opérée trois fois) et d'entraîner par conséquent d'importantes séquelles nutritionnelles et métaboliques. Ce ne fut pas le cas dans l'observation 13, mais ceci est l'exception, car on connaît la précarité des conditions de survie des pancréatectomisés totaux, en proie à un diabète instable qui les expose en permanence à un accident hypoglycémique parfois mortel. Dans quelques cas de la littérature, la pancréatectomie totale n'a pas amené la guérison de l'hypo-

glycémie, et l'on a alors évoqué une cause extra-pancréatique, ou un adénome Langerhansien ectopique (observation de Pecker et Nusselt, observation de Warren), mais on sait la fréquence des accidents hypoglycémiques survenant après duodéno-pancréatectomie totale indépendamment de la cause qui l'a motivée. L'observation 8 illustre bien les difficultés de l'indication opératoire devant une hypoglycémie persistante après pancréatectomie sub-totale pour adénomatose Langerhansienne dont 7 tumeurs ont été enlevées et d'autres restent en place : il faut alors tenir compte du terrain, de l'intensité et de la fréquence des accidents neurologiques, de l'efficacité du traitement médical qui peut permettre une survie émaillée seulement de quelques accidents hypoglycémiques (un tous les trois mois dans l'observation 8).

5°) LES DONNEES DE L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

La néoformation Langerhansienne est constituée d'une prolifération de cellules qui par leur disposition et leur aspect ressemblent grossièrement aux cellules des îlots normaux. Selon FRANTZ, les caractères histologiques sont les suivants :

1) La capsule conjonctive, essentielle pour WARREN, peut être complète, incomplète ou absente dans certains nodules adénomateux; même dans les tumeurs bien individualisées il n'est pas exceptionnel de trouver en certains points une intrication intime entre les formations tumorales et le parenchyme avoisinant.

2) L'agencement des cellules revêt trois types de base :
   a) amas cellulaires séparés par des lacs sanguins
   b) parfois les cellules s'organisent en rosette autour des vaisseaux
   c) enfin, fréquemment il s'agit de longues travées ou de rubans faits d'une ou plusieurs rangées de cellules; PORTER et FRANTZ pensent que cette forme histologique est caractéristique des tumeurs multinodulaires de l'adénomatose diffuse, mais cet aspect est en fait très souvent rencontré et non spécifique.

Les remaniements du stroma sont fréquents et en particulier la fibrose, plus rarement la dégénérescence hyaline ou amyloïde, la nécrose homogène.

3) L'étude des cellules tumorales elles-mêmes montrent que parfois elles ressemblent exactement à celles des îlots normaux, mais plus souvent elles en diffèrent par une taille très supérieure et plus irrégulière, par leur forme souvent polygonale à cytoplasme finement granuleux. Les granulations cytoplasmiques sont soit du type A, soit du type B. La coloration par la fuchsine paraldéhyde est spécifique des cellules β insulinogènes, mais la mise en évidence de l'activité sécrétoire de la tumeur est en fait inconstante; deux interprétations ont été proposées pour expliquer ce fait :

- épuisement des grains du fait de la perfusion per-opératoire de sérum glucosé hypertonique;
- nature anormale des grains (non cristallisés en microscopie électronique) et l'on a pu parler de la sécrétion d'une substance "insuline-like".

L'étude du parenchyme péri-tumoral montre que le plus souvent les acini sont rigoureusement normaux; parfois il existe une hyperplasie insulaire avec macro-polynésie.

- La biopsie per-opératoire a pu paraître intéressante pour guider la thérapeutique d'après la formule cellulaire A/B, mais nous avons vu qu'il convient d'être très prudent dans l'interprétation de ces données, des îlots à prédominance de cellules β pouvant fort bien coexister avec un adénome pancréatique insulinogène de type β (observation 13). De même la constatation d'une hyperplasie diffuse ne doit pas être tenue responsable de l'hypoglycémie : Scholz et Remine ne notent pas une seule hyperplasie diffuse isolée parmi leurs 95 cas d'hypoglycémie organique, non plus que Breidhal sur 91 cas. On peut donc conclure avec SENDRAIL que l'aspect du parenchyme péritumoral est variable et ne peut nullement renseigner sur la présence éventuelle du néoplasme : une fois sur quatre, il est à prédominance cellulaire A, les trois autres fois il existe une prolifération de cellules B, l'augmentation des cellules B péritumorales ne semble donc pas incompatible avec l'existence d'une tumeur qui doit être toujours recherchée, l'hyperplasie B ne suffisant pas par elle-même à expliquer le syndrome hypoglycémique. Le principal intérêt de l'examen histologique extemporané est de confirmer la nature Langerhansienne d'une tumeur sur laquelle on a des doutes macroscopiques.

- Critères de bénignité et de malignité : comme pour la plupart des tumeurs endocriniennes, il est difficile et hasardeux de vouloir établir

une stricte superposition entre des constatations histologiques et des faits cliniques. La classification de Frantz nous paraît devoir être respectée :

- tumeur bénigne
- tumeur à malignité discutée
- tumeur à malignité prouvée par les métastases.

- Les tumeurs bénignes sont de loin les plus fréquentes : 73 pour cent des cas pour MOSS et RHOADS. dans notre série de 17 observations, nous comptons 14 tumeurs de ce type.

- Les tumeurs à malignité discutée représentent 18,9 pour cent des cas pour MOSS et RHOADS; nous en avons observé 3 cas sur 17. L'absence de capsule nette, l'envahissement des vaisseaux du parenchyme voisin, les modifications cellulaires avec mitoses fréquentes font porter ce diagnostic. Mais l'évolution clinique de telles tumeurs histologiquement suspectes est en règle bénigne, et c'est ce qui nous a conduit à rapporter les observations 4, 7 et 10 et à les intégrer dans le cadre des adénomes hypoglycémiants cliniquement bénins. Le recul de nos observations est respectivement de 17 mois, 6 mois et 5 ans, donc relativement court, mais plusieurs publications confirment l'absence habituelle de récidive à long terme.

Breidhal relève 23 adénomes suspects de malignité parmi 91 tumeurs insulinogènes, et note une évolution clinique constamment bénigne.

Porter et Frantz sur 48 cas d'adénomes observent 13 cas histologiquement suspects : 11 de ces malades n'ont pas présenté de récidive après une longue survie (10 ans dans 8 cas et 5 ans dans 3 cas), la seule récidive notée apparut au bout de 8 ans et il n'existait pas de métastase (s'agit-il d'une récidive ou d'un nouveau nodule ?)

Scholz et Remine citent un cas de dégénérescence sur leur 10 adénomes suspects de malignité.

- Les tumeurs à malignité prouvée par les métastases constituent la dernière catégorie : 8,1 pour cent des cas pour Moss et Rhoads. Nous en avons observé deux cas non inclus dans la série d'observations. Le seul critère formel de malignité est la présence de métastases, encore faut-il ne pas les confondre avec les localisations ectopiques où les tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques, de structure tout à fair différente.

Il arrive, alors que le malade est guéri, que l'examen anatomo-pathologique ne retrouve pas d'adénome Langerhansien sur la pièce de pancréatectomie, mais seulement une hyperplasie. Deux explications sont possibles :

. Ou bien l'examen histologique n'a pas pu reconnaître un adénome du fait de sa petite taille et de l'absence de coupes sériées : nous avons observé 2 cas de cet ordre, dont la traduction clinique et biologique était typique d'un adénome Langerhansien, dont l'examen histologique n'a constaté qu'une hyperplasie isolée, mais que la pancréatectomie gauche "aveugle" a guéri cliniquement et biologiquement (normalisation du test au tolbutamide). Ces deux observations que nous avons éliminées de notre série en l'absence de critère histologique, correspondent vraisemblablement à de petits adénomes passés inaperçus.

. Ou bien il s'agissait d'hypoglycémie non pas tumorale mais fonctionnelle, dont la traduction histologique est une simple hyperplasie (la guérison n'est d'ailleurs pas la règle en ce cas).

. Cette hyperplasie fonctionnelle a pu être confondue avec une adénomatose multiple; en fait, il existe des critères morphologiques précis qui doivent permettre de les reconnaître :

- les micro-adénomes ne correspondent pas à des îlots normaux volumineux, ils sont généralement isolés du parenchyme par une condensation collagène et sont constitués par des cellules plus volumineuses, de taille et de forme assez inégale et disposées en rubans. Sur les colorations à la fuchsine paraldéhyde les cellules ont presque toutes la même affinité tinctoriale (observation 8).

. A propos des polyadénomatoses polyendocriniennes déjà mentionnées plus haut, il faut rappeler la parenté structurale entre les tumeurs insulinogènes de type β, les tumeurs non β de Zollinger-Ellison, et les tumeurs carcinoïdes. Nous avons signalé que l'association d'un syndrome de Zollinger-Ellison à une hypoglycémie soulevait deux hypothèses :

- association de deux adénomes de nature distincte
- ou double potentialité sécrétoire d'un seul adénome (Van der Sluys-Veer).

III - L E S R E S U L T A T S

1°) LES COMPLICATIONS

a) Per opératoires, se résument au collapsus hypoglycémique que l'on préviendra par perfusion de sérum glucosé hypertonique, et il sera prudent de disposer de glucagon en cas de décharge insulinique importante.

b) Post opératoires

Générales

La mortalité d'ensemble est de 8 pour cent selon Moss et Rhoads (et les mêmes auteurs constatent une mortalité de 9,6 pour cent après pancréatectomie partielle, et de 7,8 pour cent après énucléation). Les causes les plus fréquentes sont les complications pulmonaires (dont l'embolie), les péritonites et le syndrome hyperthermique (Conn et Seltzer) responsable à lui seul de 5 décès sur 25. Le traitement corticoïde pré-opératoire semble avoir prévenu l'apparition de ce syndrome qui n'est plus jamais observé actuellement. Dans le but de diminuer les réactions hypophysaires et pancréatiques per-opératoires, l'hypothermie modérée a été utilisée deux fois (observation 1 et 3). Dans notre série, nous relevons 2 décès :

- L'un (observation 15) lié à un coma hypoglycémique résultant d'une tumeur Langerhansienne laissée en place après pancréatectomie gauche.

- L'autre (observation 14) lié à un syndrome asphyxique survenu dans les suites du drainage d'un faux kyste nécrotique du pancréas (après pancréatectomie subtotale), sans étiologie reconnue (pas de vérification nécropsique).

De plus, une embolie pulmonaire (observation 11) guérie médicalement.

Locales

Après exérèse pancréatique ou simple énucléation peuvent survenir :

- Des fistules pancréatiques (plus fréquentes après énucléation mais possibles après pancréatectomie partielle (observation 15).

- Des collections péri-pancréatiques donnant lieu à des abcès sous-phréniques (observations 3, 5 et 14) pouvant éroder le pédicule vasculaire splénique (observation 3).

- Plus exceptionnellement pancréatite aiguë.

Nous relevons dans notre série une splénectomie pour hématome de l'épiploon gastro-splénique ayant provoqué une hémorragie interne au septième jour post-opératoire. Dix malades n'ont connu aucune complication et en particulier les deux duodéno-pancréatectomies céphaliques.(cf. tableau n° 2)

2°) L'EVOLUTION

est caractérisée par la régression totale des troubles quand la tumeur a été enlevée (observations 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13 et 17).

- Un diabète transitoire est fréquent dans les premiers jours post-opératoires, puis toutes les épreuves biologiques se normalisent. Cependans des séquelles psychiques (observation 16) peuvent aller jusqu'à un état démentiel, des amyotrophies peuvent persister quand l'intervention a été tardive. L'obésité disparaît habituellement après exérèse de l'adénome.

- Au contraire la persistance de l'hypoglycémie doit faire envisager la persistance d'un adénome et nous avons déjà vu les problèmes thérapeutiques qui se posent alors (observations 8, 13 et 15).

- La récidive d'un adénome suspect de malignité est exceptionnelle.

- Quant à la dégénérescence d'un adénome bénin, elle n'est plus admise actuellement (Moss et Rhoads).

Au total, le pronostic lointain d'un adénome Langerhansien est habituellement bon, à la seule condition qu'il ait été enlevé.

*
* *

IV - ETUDE DES OBSERVATIONS

Observations I à V : Service du Pr CORDIER (†)

Observations VI à XV : Service du Dr HEPP

Observations XVI à XVII : Service du Pr RUDLER.

OBSERVATION 1 - WEI... Jany (Pr Gilbert Dreyfus)

ADENOME LANGERHANSIEN DE LA TETE DU PANCREAS - ENUCLEATION.

Chez cette femme de 53 ans sans antécédent pathologique particulier, tout a débuté il y a 6 mois par des troubles psychiques : épisodes dépressifs, perte de mémoire, difficulté d'élocution, et par des troubles sensoriels (sensations de fourmillements au niveau des cuisses). Ces troubles discrets au début s'aggravent rapidement avec apparition de malaises nocturnes calmés par la prise de sucre (et la malade en consomme une grande quantité : 30 morceaux par jour).

L'examen clinique est négatif, hormis une prise de poids importante (10 kilogrammes en 8 mois).

Examens complémentaires :

1) Glycémies à jeûn : 0,48, 0,40, 0,52, 0,54.

2) Cycles glycémiques :

8 h	12 h.	16 h.	20 h.	24 h.	4 h.
0,36	0,60	0,66	1,10	0,50	0,54

3) Hyperglycémie provoquée par voie orale

Départ 0,50; une demi-heure 1,90; une heure 1,36; deux heures 0,52; trois heures 0,56.

4) Test au tolbutamide caractéristique d'un hyperinsulinisme organique par l'hypoglycémie prolongée qu'il entraîne.

Départ 0,75; 15 minutes 0,36; 30 minutes 0,28; 45 minutes 0,34; 60 minutes 0,36; 90 minutes 0,46; 120 minutes 0,48; 150 minutes 0,48; 180 minutes 0,48.

Des troubles visuels et de la conscience apparaissent d'ailleurs au cours de cette épreuve et sont supprimés par l'ingestion de sucre.

5) Insulinémie : 27-30 micro unités (dosage immunologique). La stimulation par la leucine provoque l'élévation de l'insulinémie de 27 à 34 micro unités. La stimulation par le tolbutamide provoque une élévation de l'insulinémie de 30 à 64 micro unités (7 400 A.I.).

L'exploration radiologique gastro-duodénale est négative.

Des tomographies du pancréas font discuter l'existence d'une masse située devant la partie supérieure du rein gauche, mais la suite de l'observation viendra prouver qu'il s'agit du segment corporéo-caudal du pancréas qui est normal.

Intervention le 13.12.1962 (Pr. Ag. GARNIER). Intervention menée sous hypothermie modérée. Incision médiane. La palpation du corps et de la queue du pancréas ne montre aucune anomalie. Après décollement duodéno-pancréatique, on perçoit à la palpation un petit nodule intra-parenchymateux siégeant à la partie supérieure gauche de la tête à 1,5 centimètre au-dessous du premier duodénum . Le parenchyme est incisé à la face antérieure de la glande et on énuclée facilement un adénome de la taille d'un noyau de cerise parfaitement limité. Capitonnage de la loge, fermeture pariétale sur un drain de Penrose.

Compte rendu histologique (Dr CALMETTES) : adénome Langerhansien typique sans signe de malignité.

Les suites opératoires sont simples : un dosage systématique d'amylasémie montre une élévation à 500 unités Somogyi mais sans signe clinique d'accompagnement, et aucune complication locale n'apparaîtra. La glycémie revient rapidement à la normale après une phase transitoire de diabète. Le test au tolbutamide est normalisé le 5 janvier 1963 :

départ 1,02; 15 minutes 0,86; 30 minutes 0,78; 45 minutes 0,66; 60 minutes 0,73; 90 minutes 0,76; 120 minutes 0,88; 150 minutes 0,92; 180 minutes 0,94.

En mai 1963, disparition totale des troubles et reprise de l'activité antérieure.

OBSERVATION 2 - MON... Geneviève (Dr SIGUIER)

ADENOME LANGERHANSIEN DE L'ISTHME DU PANCREAS - ENUCLEATION.

Le début des troubles est récent : en juin 1961, cette ménagère de 37 ans ressent un quart d'heure après le lever des troubles oculaires (brouillard devant les yeux, étourdissements). Parallèlement elle accuse une sensation de viscosité intellectuelle, une apathie inhabituelle accompagnée de sueurs.

En septembre 1961 survient un coma accompagné de sueurs, de perte des urines et suivi d'amnésie. La glycémie est alors à 0,44 gramme par litre. Aucun antécédent notable, personnel ou familial.

L'examen clinique est négatif en dehors d'une tendance à l'embonpoint que l'on ne peut chiffrer.

Examens paracliniques :

1) La glycémie à jeûn varie entre 0,22 et 0,64 gramme par litre.

2) L'hyperglycémie provoquée per os : courbe basse et étalée : les dosages de demi-heure en demi-heure montrent les chiffres suivants : 0,74; 1 g; 0,96; 0,88; 0,72; 0,65; 0,59; 0,60.

3) Le test au tolbutamide entraîne au bout d'un quart d'heure des troubles visuels accompagnés de sueurs et du fait de ce malaise hypoglycémique, on est obligé d'interrompre l'épreuve.

4) Test à l'insuline (5 unités I.O.) : avant l'épreuve 0,30; 15 minutes 0,25; 30 minutes 0,42; 45 minutes 0,56; 60 minutes 0,94; 90 minutes 0,50; 120 minutes 0,66.

L'intervention est pratiquée le 3.11.61 (Pr. Ag. GARNIER).

Médiane. La queue et le corps du pancréas apparaissent normaux à l'inspection et à la palpation. Après décollement duodéno-pancréatique, la palpation entre deux doigts permet de percevoir un petit noyau de la taille d'une cerise situé à la jonction isthme-tête. L'incision du parenchyme pancréatique en regard de cette zone indurée permet d'énucléer une petite tumeur rouge vineux, sans incident hémorragique et sans ouverture apparente des canaux pancréatiques. La loge tumorale est fermée à la soie O. Fermeture pariétale sur un drain laissé dans la zone de décollement duodéno-pancréatique.

Compte rendu histologique (Dr Calmettes) : La tumeur est un adénome Langerhansien typique et la coloration à la fuchsine paraldéhyde confirme le caractère endocrine et fonctionnel de type β.

Les suites sont simples dans l'immédiat avec retour de la glycémie à la normale, mais le septième jour post-opératoire, un malaise avec sueurs, troubles de la conscience, fait évoquer un nouvel accident hypoglycémique; cependant l'absence de réaction au sérum glucosé hypertonique et surtout l'apparition d'un syndrome d'hémorragie interne font réintervenir le 10.11.61 : il existe un hématome de l'épiploon gastrosplénique qui oblige à une splénectomie. Vérification de la zone d'énucléation pancréatique : il n'y a rien à signaler à ce niveau, pas d'épanchement. Les suites ultérieures sont favorables avec guérison clinique et retour à la normale des épreuves biologiques.

OBSERVATION 3 - MUL... Philippe (Professeur GILBERT-DREYFUS)

ADENOME DU CORPS DU PANCREAS - PANCREATECTOMIE GAUCHE.

Il s'agit d'un homme actif de 35 ans, directeur commercial. Le début des troubles se situe en avril 1963 et se manifeste par un malaise survenant en voiture alors qu'il n'avait pas déjeûné : agitation anormale, mouvements désordonnés et incontrôlables, sans perte de conscience, cédant après quelques minutes de repos. La glycémie est alors à 0,40 gramme par litre. Malgré la prise préventive d'hydrates de carbone, les malaises se reproduisent à type d'agitation ou de prostration. Au cours d'un match de

tennis, le malade accuse une diplopie à plusieurs reprises, qui cède au repos et à l'ingestion de sucre. L'interrogatoire permet de retrouver depuis quelques mois une modification de l'attention, perte de mémoire et crises caractérielles. L'examen clinique est négatif chez cet homme pléthorique, pesant 76 kilogrammes et signalant une prise de poids de plusieurs kilogrammes depuis un an.

Examens complémentaires :

1) Glycémie avant effort : 0,90; après effort : 0,65.

2) Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse évoquant une hypoglycémie d'origine organique.

3) Le test au tolbutamide est typique par une hypoglycémie réactionnelle intense et surtout très prolongée : au départ glycémie 0,62; 10 minutes 0,52; 20 minutes 0,25; 30 minutes 0,20; 50 minutes 0,27; 90 minutes 0,40; 120 minutes 0,38; 150 minutes 0,55 et 180 minutes 0,40.

4) L'épreuve de jeûne est négative à deux reprises mais sa valeur est très contestable puisque arrêtée au bout de 24 heures.

Intervention le 22.9.64 (Pr. Ag. GARNIER). Intervention menée sous hypothermie modérée. Incision médiane. Il existe un adénome de la taille d'une grosse cerise au-delà de l'isthme pancréatique affleurant la face antérieure du parenchyme. On ne découvre pas d'autre formation adénomateuse, ni au niveau de la tête, ni au niveau de la queue. Bien que l'énucléation paraisse techniquement simple, on préfère réaliser une pancréatectomie gauche avec conservation de la rate. Prélèvement d'un ganglion coeliaque au-dessus de l'artère hépatique. Fermeture sur drainage.

Compte rendu histologique (Dr CALMETTES) : Cet adénome mesure 2 centimètres de diamètre, est bien limité, de structure histologique typique. Le parenchyme voisin est normal, il renferme des îlots endocriniens très développés. Le petit ganglion prélevé est hyper-plasique.

Les suites opératoires sont compliquées par une suppuration sous-phrénique gauche entraînant trois semaines plus tard un syndrome d'hémorragie interne : le pédicule splénique est érodé et oblige à une splénectomie d'urgence. Drainage du foyer suppuratif sous-phrénique gauche. Les suites sont encore troublées par l'apparition d'une septicémie à staphylocoques sévère, et un mois et demi plus tard on devra évacuer par voie lombaire une suppuration résiduelle sous-phrénique gauche. Mais l'évolution ultérieure est satisfaisante : disparition de tous les troubles cliniques et normalisation de la glycémie.

OBSERVATION 4 - LAR... Philippe (Pr. GILBERT-DREYFUS).

ADENOME LANGERHANSIEN SUSPECT DE MALIGNITE DE LA QUEUE DU PANCREAS. PANCREATECTOMIE GAUCHE.

Cet homme de 49 ans, mécanicien, ne se réveille pas normalement le 9 septembre 1964 et pendant trois heures, il accuse une confusion mentale avec troubles de la parole et obnubilation qui cèdent à l'absorption de

café au lait. Une glycémie pratiquée en dehors d'un malaise se révèle à 0,38 gramme par litre. L'interrogatoire retrouve depuis une quinzaine de jours des manifestations identiques mais plus brèves. L'examen clinique est totalement négatif et on ne note pas de modification pondérale importante.

Examens paracliniques :

1) Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse montrant une disparition anormalement rapide du glucose injecté et réapparition de l'hypoglycémie en une heure.

2) Test au tolbutamide typique avec remontée très lente de la glycémie.

3) Test à la leucine caractéristique également.

4) Test au glucagon : réponse normale, mais réaction hypoglycémiante secondaire mais nette.

5) L'insulinémie est augmentée (dosage immunologique) : 875 et 1 000 micro-unités et surtout la stimulation par le tolbutamide provoque une ascension à 2 040 A.I.

Intervention le 1er juillet 1964 (Pr. Ag. GARNIER). Médiane. Après ouverture de l'arrière cavité des épiploons, on perçoit à la face postérieure de la queue du pancréas, au contact immédiat du hile splénique, une formation dure de la taille d'une cerise. Pancréatectomie gauche avec splénectomie. L'isthme est sectionné à droite de la ligne médiane, et la tranche pancréatique suturée au lin O. Après décollement duodéno-pancréatique, on ne retrouve pas d'autre formation adénomateuse.

Compte rendu anatomo-pathologique (Dr CALMETTES) : L'adénome pesant 13 grammes paraît difficilement clivable du tissu pancréatique environnant.

Il s'agit d'un adénome Langerhansien dont quelques cellules sont colorables par le Schiff. En dépit de l'absence d'envahissement vasculaire, l'intrication de la zone tumorale et du parenchyme normal fait émettre des réserves sur la bénignité de la lésion. Les îlots de Langerhans à distance de l'adénome sont à la limite supérieure de la normale par leur nombre et leur taille.

Les suites opératoires sont simples : retour rapide de la glycémie à la normale. En septembre 1964, on note une normalisation de la glycémie et de l'épreuve au tolbutamide. La guérison clinique est confirmée.

OBSERVATION 5 - LEF... André (Pr. GILBERT-DREYFUS)

DEUX ADENOMES LANGERHANSIENS DU CORPS DU PANCREAS, DECOUVERTS SUR UNE PIECE DE PANCREATECTOMIE GAUCHE "AVEUGLE".

Homme de 51 ans, massicotier.

On peut distinguer trois phases dans l'histoire de la maladie qui remonte à 4 ans.

1) En 1960, crises hypoglycémiques "mineures" apparaissant à distance des repas :
   - troubles généraux : asthénie
   - troubles neuro-sensoriels : diplopie isolée et passagère, aphasie brutale et transitoire, céphalées, dérobements des jambes.
   - troubles psychiques : difficulté à fixer l'attention, idées de suicide, confusion mentale.

2) En 1962, coma de 4 heures, régressant après perfusion de sérum glucosé intra-veineux.

3) Crises convulsives, avec chute, amnésie et confusion post-critique prolongée, sans morsure de la langue, ni perte des urines.

L'examen clinique est négatif, pas d'obésité.

Examens paracliniques :

1) Glycémie à jeûn 0,50.

2) Cycle glycémique :

8 h.	12 h.	16 h.	20 h.	24 h.	4 h.
0,45	0,72	0,95	0,85	0,72	0,50.

3) L'épreuve du jeûne est interrompue au bout de 4 heures en raison d'un malaise accompagné d'une hypoglycémie 0,37.

4) L'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse montre une chute extrêmement rapide de la glycémie avec hypoglycémie franche en 30 minutes se maintenant en plateau au-dessous de 0,50 pendant une heure.

5) Test à la leucine avec enregistrement continu de la glycémie : on note une baisse rapide de la glycémie, 60 minutes après le début de l'épreuve un malaise hypoglycémique 0,25 grammes par litre disparaissant après ingestion de glucose.

6) Le test au tolbutamide est récusé par crainte d'un accident sévère.

7) Insulinémie : dosage immunologique 29 micro-unités, 48 micro unités. Après stimulation par la leucine, l'insulinémie s'élève à 58 micro unités. Après stimulation par le tolbutamide, l'insulinémie passe de 48-65 à 198-220.

Intervention le 13.2.64 (Pr. Ag. GARNIER). Incision médiane. Aucune formation adénomateuse palpable après décollement du mésogastre postérieur et décollement duodénopancréatique. On se résoud à une hémi-pancréatectomie gauche avec splénectomie, la section passant au niveau de l'isthme qui est suturé par points séparés sans avoir pu faire de ligature élective du canal de Wirsung. Fermeture de la paroi sur drainage de l'hypochondre gauche.

Compte rendu histologique (Dr CALMETTES). L'examen de cette pièce de pancréatectomie gauche montre :

1) Une macro-polynésie diffuse, les îlots de Langerhans sont augmentés en taille et en nombre ponctuant la préparation de multiples nodules de cellules claires dont un grand nombre renferme des granulations colorables par la fuchsine paraldéhyde (cellule β).

2) A la partie moyenne, existe une zone congestive qui se révèle être une formation nodulaire de 5 millimètres de diamètre accolée à une autre plus petite, non encapsulée. Il s'agit d'un adénome Langerhansien typique.

Les suites opératoires sont simples, avec réascension de la glycémie à un taux normal. Secondairement compliquées par une phlébite d'un membre inférieur et d'un abcès sous-phrénique gauche qui sera drainé le 12.3.64 : 600 cc de liquide purulent.

Guérison ultérieure. En juin 1964 le cycle glycémique est normal et on ne note aucune séquelle neurologique.

OBSERVATION 6 - CHA... Françoise (Pr GILBERT-DREYFUS)

ADENOME LANGERHANSIEN DU CORPS DU PANCREAS - ENUCLEATION.

C'est un coma qui va révéler l'hypoglycémie en juin 1964 chez cette femme jeune de 30 ans en bonne santé jusqu'alors; le premier diagnostic porté est celui d'une intoxication. Mais en fait, les circonstances d'apparition du coma (survenue après un jeûne de 24 heures chez une malade alitée pour angine), la découverte d'une glycémie à 0,25 gramme par litre et la réapparition rapide de la conscience après injection intra-veineuse de sérum glucosé, vont redresser le diagnostic.

Aucun antécédent de ce type n'est retrouvé, mais cependant, quelques petits troubles sont relevés à l'interrogatoire : depuis 6 mois, la malade accuse une asthénie anormale, des paresthésies au niveau des lèvres, du maxillaire inférieur, des troubles oculaires avec impression de mouches volantes quand elle saute un repas. Elle a constaté le besoin de prendre des sucreries entre les repas, mais ceci n'a pas entraîné de modifications du poids.

L'examen clinique est totalement négatif.

Examens complémentaires :

1) Glycémie à jeûn 0,68; 0,63; 0,48; 0,60.

2) Epreuve du jeûne devant être arrêtée au bout de 24 heures, en raison de l'apparition d'un malaise sans perte de connaissance, alors que la glycémie chute à 0,52.

3) Enregistrement continu de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse (Dr SCHULLER).

Le tracé évoque un hyperinsulinisme organique car :

a) La glycémie de base qui est inférieure à la normale (0,53 à 0,55) baisse très régulièrement et très lentement à jeûne et au repos : en une heure elle atteint 0,46 sans que la malade accuse le moindre malaise.

b) L'injection intra-veineuse de 10 grammes de glucose entraîne une disparition anormalement rapide de celui-ci (glycémie à 0,90 au bout de 30 minutes).

c) Surtout le retour à l'hypoglycémie est franc et prolongé. Lorsque l'on interrompt l'enregistrement, la glycémie est tombée à 0,37.

4) Test à la leucine positif, évoquant un hyperinsulinisme organique.

5) Test au glucagon permettant d'éliminer une cause hépatique.

6) Test au tolbutamide : l'injection de 1 gramme de tolbutamide intra-veineuse détermine très rapidement (en 20 minutes) une hypoglycémie aux alentours de 0,40 qui s'accentuera secondairement pour atteindre 0,32 une heure après l'injection. Ce tracé est en faveur d'un hyperinsulinisme organique en raison de l'hypoglycémie déterminée et de son caractère prolongé.

7) Insulinémie à jeûn : $\neq$ 50 μ U/ml (un seul dosage non caractéristique).

Une artériographie sélective (tronc coeliaque et mésentérique supérieure) ne permet pas de localiser l'adénome.

Intervention le 13 novembre 1964 (Dr MOREAUX). Incision médiane. Après ouverture du ligament gastro-colique on tombe d'emblée sur la lésion qui forme une petite bille très facilement palpable incluse dans l'épaisseur du pancréas, mais paraissant proche de sa face antérieure. Cette tumeur est sur le flanc gauche du rachis, à la partie moyenne du corps située à peu près à égale distance du bord supérieur et du bord inférieur. Le reste du parenchyme est normal. Incision horizontale sur la saillie de la tumeur et énucléation progressive de celle-ci. Il existe un plan de clivage indiscutable, le pédicule vasculaire est situé à la partie profonde de la tumeur. Aucun écoulement de suc pancréatique. La tumeur est rouge vineux, ronde, régulière et a un diamètre de 12 à 14 millimètres. Suture du pancréas par une série de points de soie assurant une hémostase satisfaisante. Un drain n° 25 sous-hépatique par contre incision gauche.

Au cours de l'intervention, on a prélevé du sang dans la veine porte pour dosage d'insulinémie : 150 µU/ml.

Après ablation, le sang veineux périphérique contenait environ 100 µU/ml (non caractéristique).

Examen anatomo-pathologique (Dr E. MARTIN) : il s'agit d'un adénome Langerhansien typique très vascularisé, sans critère de malignité.

Les suites opératoires sont simples. Sortie le neuvième jour, la glycémie est à 0,96. La guérison est confirmée un an plus tard.

OBSERVATION 7 - PIN... Hélène (Pr. Ch. DEBRAY).

ADENOME LANGERHANSIEN DE LA TETE DU PANCREAS, SUSPECT DE MALIGNITE. - DUODENO-PANCREATECTOMIE CEPHALIQUE.

Cette femme de 56 ans est traitée depuis 3 ans pour des manifestations neurologiques d'étiologie indéterminée. L'interrogatoire est rendu difficile par une viscosité mentale et il faut profiter d'un moment d'amélioration pour préciser les troubles. Au début, simples malaises, absences survenant le matin.

Depuis janvier 1964, cette femme est considérée comme une épileptique banale et traitée en conséquence : en effet quelques crises convulsives avec perte de connaissance, mais sans perte des urines, sans morsure de la langue ont fait poser ce diagnostic, bien que ces crises surviennent le matin au réveil. Un électro-encéphalogramme avait paru confirmer le diagnostic de comitialité, en montrant des signes d'irritation sous-corticale temporale gauche.

Dans la nuit du 27 au 28 mars 1964, survenue d'une nouvelle crise accompagnée de mouvements désordonnés et suivie de coma profond, sans sueurs ni pâleur, sans signe de Babinski. La glycémie est alors de 0,45 gramme par litre, et l'injection de 30 millilitres de sérum glucosé hypertonique fait rapidement réapparaître la conscience.

Depuis ce dernier épisode, l'ingestion de sucre, dès l'apparition de malaise (impression de vide cérébral) fait rétrocéder les troubles : la malade a l'impression que "son cerveau recommence à fonctionner".

L'examen clinique est négatif, mais on est frappé par un amaigrissement de 3 kilogrammes depuis 3 mois, ce qui est inhabituel dans les adénomes Langerhansiens.

Examens complémentaires :

1) Glycémie à jeûn, toujours inférieure à 0,50 gramme par litre (0,45; 0,30 à quatre examens successifs).

2) L'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse (avec la demi-dose de

la normale) est très perturbée. La glycémie de départ qui est à 0,30 s'élève à 0,45 au bout de 15 minutes; puis chute à 0,20 au bout d'une heure et demie et à ce moment apparaît un malaise qui fait interrompre l'épreuve.

3) L'épreuve au glucagon permet d'éliminer une hypoglycémie d'origine hépatique.

4) De propos délibéré, on récuse les autres épreuves chez cette malade en hypoglycémie permanente (épreuve du jeûne et test au tolbutamide).

5) Laparoscopie normale.

6) Ponction biopsique du foie : normale, charge glycogénique normale.

7) Transit baryté gastro-duodénal normal.

8) Les autres explorations hormonales de l'hypophyse et des glandes surrénales ne montrent pas d'anomalie. Calcémie 85 milligrammes. Phosphorémie : 40 milligrammes.

L'artériographie sélective du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure ne permet pas de visualiser de tumeur.

L'intervention est pratiquée le 25.6.65 (Dr MOREAUX). Incision médiane. Une petite tache blanchâtre comme une lentille à la face inférieure du foie dont l'examen extemporané élimine la nature maligne, de même que pour des ganglions du pédicule hépatique qui sont simplement inflammatoires. Après décollement duodéno-pancréatique et ouverture de l'arrière cavité des épiploons, on découvre une tumeur de la tête du pancréas, grosse comme une bille, située à la partie supérieure de la tête, à deux travers de doigts environ en dedans de la partie supérieure du deuxième duodénum. Tout le reste du pancréas paraît normal. Une tentative d'énucléation de la tumeur après incision du parenchyme, à la face antérieure de la tête, montre une tumeur dure qui semble infiltrer le pancréas de voisinage et qui n'est pas clivable. Un fragment de cette tumeur est examiné extemporanément (Dr MARCHE) : il s'agit d'une tumeur insulaire, vraisemblablement maligne. Dans ces conditions, la duodéno-pancréatectomie céphalique est pratiquée, section du pancréas à l'aplomb de l'axe mésentérico-portal, la tranche pancréatique est tout à fait saine, avec un Wirsung normal. Le jéjunum est sectionné à 30 cm au-delà de l'angle duodéno-jéjunal, l'anse est montée en trans-mésocolique et anastomosée en terminale au pancréas, en latérale à 10 centimètres au-delà, à la voie biliaire principale qui est étroite ayant à peine 1 centimètre de diamètre, puis en latéral à l'estomac dont on a enlevé la moitié inférieure. Cholécystostomie. Drainage.

Examen histologique (Dr MARCHE). Adénome Langerhansien sans anomalie nucléocytoplasmique, mais un certain nombre de caractères sont en faveur de la malignité de cette tumeur : non limitation de la prolifération tumorale, anarchie en certains points des tubes et des travées cellulaires, et en périphérie de la tumeur, filets nerveux à l'intérieur desquels existent des cellules tumorales.

Suites opératoires simples : remontée de la glycémie à la normale dès le deuxième jour après une phase d'hyperglycémie ayant atteint 4 grammes au moment de l'ablation de la tumeur. Contrôle cholangraphique le 21ème jour par la sonde Pezzer, laissée dans la vésicule, montrant un bon fonctionnement de l'anastomose. L'hyperglycémie provoquée est normalisée dès le 15ème jour. Sortie le 25ème jour, glycémie à 0,97 gramme par litre.

OBSERVATION 8 - CHI... Marguerite (Pr TURIAF).

ADENOMATOSE LANGERHANSIENNE - PANCREATECTOMIE SUB-TOTALE.

Cette femme de 48 ans a une longue histoire neurologique : dès l'âge de 10 ans survient une perte de connaissance mais de brève durée, sans perte des urines, ni morsure de la langue. En 1936, nouvelle perte de connaissance.

C'est en fait en 1951 que semble se situer le début des troubles hypoglycémiques. A cette époque survient un épisode de désorientation spatiale d'une durée d'une demi-heure.

En 1957, à plusieurs reprises surviennent des malaises sans perte de connaissance, traduits par des troubles sensoriels et psychiques : impression de vague, désorientation.

En 1959, la répétition de ces troubles fait envisager le diagnostic d'absence épileptique et entreprendre un traitement spécifique (phénobarbital; dihydan). Un électro-encéphalogramme en août 1959 montre un tracé sensiblement normal, mais une sensibilité à l'hyperpnée.

En 1960, plusieurs malaises réapparaissent avec, au mois de juin, apparition d'une perte de connaissance précédée d'une démarche titubante.

Fait essentiel, toutes ces crises ont un horaire fixe, pré-prandial et s'accompagnent de sueurs abondantes.

Le 6 juillet 1960, l'apparition d'un coma carus nécessite l'hospitalisation. La glycémie est alors à 0,40 gramme par litre, et la conscience réapparaît sous l'effet du sérum glucosé intra-veineux.

L'examen clinique est négatif en dehors d'une tendance à l'embonpoint.

Examens complémentaires :

1) Epreuve du jeûne devant être interrompue au bout de quelques heures en raison d'une perte de conscience qui réagit en 20 secondes au sérum glucosé hypertonique.

2) Hyperglycémie provoquée per os : les glycémies pratiquées de demi-heure en demi-heure sont de : 0,55; 0,70; 0,55; 0;75; 0;85; 0,60.

3) Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse caractéristique d'un hyperinsulinisme organique étant donné la prolongation de l'hypoglycémie :

1 gramme; 1,75 gramme; 1,10 gramme; 0,65 g; 0,55 g.; 0,55 g. (dosages pratiqués de demi-heure en demi-heure).

4) Le transit baryté gastro-duodénal est normal.

5) Les tomographies transversales du pancréas après pneumorétropéritoine font discuter une légère augmentation de volume à l'union du corps et de la tête.

Au total la sévérité des manifestations neurologiques et les données des examens complémentaires font conclure à la probabilité d'un adénome Langerhansien.

Intervention le 9.9.1960 (Dr PERNOD). Incision médiane. Large décollement duodéno-pancréatique. Exposition du corps et de la queue du pancréas ne permettant pas de trouver une quelconque anomalie. La glande est souple, strictement normale. Pancréatectomie caudale avec splénectomie car l'adiposité, la profondeur de l'hypochondre gauche ne permettent pas de respecter le pédicule splénique. La vésicule biliaire est pleine de cailloux. Radiomanométrie par le cystique : pressions de passage normales, pas d'obstacle sur la voie biliaire principale. Cholécystectomie.

Examen histologique (Dr E. MARTIN). Extemporané au niveau de la queue du pancréas : tissu pancréatique normal, pas d'hyperplasie des îlots de Langerhans, près de la tranche de section le tissu pancréatique est normal. Il existe un grand nombre d'îlots de Langerhans, dont deux paraissent hyperplasiques. La coloration par la fuschine paraldéhyde d'un fragment de 17 x 8 millimètres en dénombre 198 îlots avec une moyenne de 59 pour cent de cellules β et 41 pour cent d'α et de δ. Il existe donc une légère augmentation du nombre des îlots de Langerhans et du pourcentage des cellules β, mais très proche des chiffres normaux. Cette hyperplasie Langerhansienne est isolée et on ne retrouve pas de tumeur sur la pièce de pancréatectomie gauche.

Les suites opératoires montrent rapidement l'inefficacité de cette intervention car les malaises hypoglycémiques réapparaissent (glycémie à 0,30 le 8.11.60). Un traitement corticoïde n'amène pas d'amélioration, et l'on pense que l'adénome Langerhansien est resté en place.

Deuxième intervention le 21 avril 1961 (Dr PERNOD) : l'accès au pancréas est rendu difficile par de nombreuses adhérences. On pratique une pancréatectomie sub-totale ne laissant pas plus de 3 centimètres de pancréas au contact du duodénum, le petit pancréas qui est volumineux ayant été décroisé des vaisseaux mésentériques supérieurs. Les tissus sont hypervascularisés. On termine par hémostase et capitonnage de la tranche de section. Un drain de Penrose au contact sortant par contre-incision droite.

L'examen anatomo-pathologique (Dr E. MARTIN). On retrouve sur cette pièce de résection pancréatique 7 nodules adénomateux (l'un de 7 millimètres de diamètre au niveau de la tête; plus d'autres plus petits à distance) associés à une hyperplasie Langerhansienne diffuse.

Ces adénomes Langerhansiens sont monomorphes, bénins, et leur

nombre autorise à parler d'adénomatose. Les suites opératoires sont initialement simples, mais là encore les crises d'hypoglycémie se renouvellent : malaises en février 1962, avec glycémie à 0,50 gramme par litre.

Le régime alimentaire est modifié (Dr TREMOLIERES), un traitement corticoïde institué, mais l'hypoglycémie se poursuit (0,30; 0,20 gramme par litre).

En janvier 1965 survient un coma précédé de malaise avec baisse de l'acuité visuelle (glycémie 0,45 gramme par litre). En mars 1965, le cycle glycémique est le suivant : à jeûn, 0,55; à 12 heures 0,45; à 15 heures 0,70; à 20 heures 0,65. La persistance des troubles hypoglycémiques amène à penser qu'il persiste au niveau de la portion de pancréas laissée en place un ou plusieurs adénomes Langerhansiens, mais les risques d'une pancréatectomie totale, qui serait, dans le cas présent, particulièrement difficile, les risques du diabète consécutif particulièrement instable, et enfin le caractère relativement espacé des crises grâce à la modification du régime alimentaire (une crise tous les 3 mois) font pencher en faveur de l'abstention chirurgicale.

OBSERVATION 9 - GAU... Geneviève (Pr. DARNAUD, Toulouse).

ADENOME DE L'ISTHME DU PANCREAS - ENUCLEATION.

Le premier accident hypoglycémique est survenu, il y a deux ans, en octobre 1961 et a été marqué par une perte de connaissance avec agitation et sueurs; la glycémie est alors à 0,65 grammes par litre. L'interrogatoire de cette femme de 42 ans ne retrouve dans les antécédents qu'une perte de connaissance isolée survenue au lever à l'âge de 15 ans. Dans les jours qui suivent, une hyperglycémie provoquée per os se révèle normale, ainsi qu'un électro-encéphalogramme et un transit baryté gastro-duodénal.

De nouveaux accidents hypoglycémiques surviennent en février, avril et décembre 1962, toujours identiques :

- par leur horaire (le matin à jeûn ou avant le repas du soir);
- par leurs manifestations neurologiques (perte de connaissance précédée de pâleur, lassitude, baillement, diplopie, agitation aboutissant au coma qui débute par des convulsions).

Les premiers symptômes sont calmés par l'absorption de sucre (et la malade en ingère jusqu'à 24 morceaux par jour). Le coma réagit instantanément à l'injection intra-veineuse de sérum glucosé et la reprise de la conscience est immédiate.

Au cours de ces épisodes on a noté des glycémies à 0,50, 0,45 et 0,50 gramme par litre. Il est à noter que les derniers épisodes sont survenus en période cataméniale, dans la semaine qui précède ou qui suit les règles. La dernière perte de connaissance le 10.12.62 a entraîné un traumatisme crânien suivi d'une perte partielle du goût et de l'odorat.

En février 1963, on institue un régime hypoglucidique, hyperlipidique et hyperprotidique associé à 10 milligrammes par jour de Cortancyl, mais la malade qui craint la réapparition des malaises ingère du sucre en quantité abondante, et son poids s'élève de 15 kilogrammes en 18 mois.

Hormis cette obésité de type cushingoïde, l'examen clinique est négatif.

Examens complémentaires :

1) Epreuve du jeûne de Conn avec un régime de 1 300 calories; a dû être interrompue au bout de 48 heures en raison d'une hypoglycémie à 0,30 gramme par litre.

2) Hyperglycémie provoquée par voie veineuse évoquant un hyperinsulinisme organique (0,55; 0,78; 1;04; 0,94; 0,98; 0,85; 0,70; 0,62; 0,55 (dosage de demi-heure en demi-heure).

3) Test au glucagon : réponse normale.

4) Dosages hormonaux, cortico-surrénaux normaux; radio de la selle turcique normale.

Intervention le 22.10.63 (Dr HEPP, Dr MOREAUX). Incision médiane, effondrement de la pars flaccida du petit épiploon, permettant de bien voir l'isthme et le corps de voisinage. Rien d'anormal en dehors de quelques petits ganglions au bord supérieur du pancréas. Effondrement du ligament gastro-colique donnant une excellente vue sur tout le pancréas gauche jusqu'à la queue. On ne palpe rien. Décollement duodéno-pancréatique poussé loin en dedans jusqu'à la face antérieure de l'aorte. La tête pancréatique est absolument souple et on palpe très bien entre les doigts postérieur et antérieur une petite tumeur située juste au-delà de la tête; elle est au niveau de l'isthme, intra-parenchymateuse car on ne peut la voir ni par avant ni par en arrière et elle siège au niveau du tiers supérieur de la glande. On préfère l'aborder par en avant et on incise verticalement le pancréas sur un demi-centimètre de profondeur; on découvre alors la tumeur qui est arrondie, grosse comme un grain de raisin, rougeâtre, énucléation facile à la spatule; hémostase des bords de la tranche pancréatique: on ne voit pas de canal de Wirsung au niveau de la section et il n'y a pas d'écoulement de suc pancréatique. Malgré le risque de fistule on préfère s'en tenir là. Spongel, thrombase et un point de rapprochement sur la capsule de la face antérieure du pancréas, un drain au contact. Fermeture pariétale.

L'examen anatomo-pathologique extemporané (Dr E. MARTIN) : le nodule tumoral mesure 1 centimètre de diamètre, il est assez bien circonscrit mais paraît en plusieurs points être en continuité intime avec le parenchyme exocrine. Il n'y a pas de signe d'envahissement endovasculaire. Il s'agit d'un adénome à structure endocrine Langerhansienne. Les colorations par la fuschine-paraldéhyde affirment qu'il s'agit bien d'une tumeur de type β.

Les suites opératoires sont simples; à une hyperglycémie post-opératoire immédiate fait suite un retour rapide des chiffres à la normale.

Le cycle glycémique est normalisé en novembre 1963. En octobre 1964, la malade ne présente plus aucun malaise, elle a perdu plus de 10 kilogrammes et a rejoint ainsi son poids habituel. L'hyperglycémie provoquée est normalisée : les glycémies de demi-heure en demi-heure sont : 1 gramme; 1,55 gramme; 1,40 gramme; 1,15 gramme; 0,90; 0,90.

OBSERVATION 10 - VAS... Guy (Pr. DARNAUD, Toulouse)

(Résumé de l'observation déjà rapportée par C. DARNAUD, J. HEPP et Coll.)

ADENOME LANGERHANSIEN SUSPECT DE MALIGNITE DU PETIT PANCREAS. DUODENO-PANCREATECTOMIE CEPHALIQUE.

Cet adolescent de 19 ans présente depuis 2 ans des troubles neuro-psychiques : le premier épisode se situe en août 1958, colère violente non motivée, puis comportement plein de bizarrerie, calmé dès le début des repas, malaise matinal avec impression d'ivresse, colères au lever du lit, calmées par la prise alimentaire. Ces troubles sont accentués par l'effort intellectuel et physique et ultérieurement surviennent d'autres manifestations neurologiques telles que perte de connaissance et convulsions accompagnées de tremblements et de sudation profuse. L'entourage de Guy s'inquiète de son comportement et le soupçonne de boire.

En septembre 1959, ses parents consultent un psychiatre qui leur dit hésiter entre deux diagnostics : démence précoce et tumeur cérébrale (un électro-encéphalogramme pratiqué à cette date aurait montré d'importantes perturbations).

Une glycémie se révèle à 0,52 gramme par litre, ce qui entraîne la prescription d'un régime riche en hydrates de carbone et Guy grossit de 15 kilogrammes qu'il gardera par la suite.

Jusqu'en mars 1960 aucun trouble n'est à signaler. Puis, alors qu'il prépare activement la deuxième partie du baccalauréat, les troubles réapparaissent : les fins de matinée, surtout, sont pénibles malgré une collation vers 10 heures et il donne alors l'impression d'être ivre, rentre chez lui en titubant, se met à table de façon machinale, effectue des gestes brusques et maladroits, puis tout s'estompe au cours du repas.

En juin 1960, à l'épreuve de philosophie, il choisit le sujet concernant la barbarie. Malgré toutes les précautions diététiques, il perd conscience pendant deux heures, puis revient à lui, s'apercevant alors qu'il a couvert une feuille de variations sur figues et orgues de barbarie.

L'examen clinique note la conservation de l'état général, le poids est normal (70 kilogrammes pour 1,70 m). Examen somatique normal. Comportement normal.

Examens complémentaires.

1) Glycémie à jeûn variant entre 0,20 et 0,50 gramme par litre.

2) Epreuve du jeûne aboutissant à deux reprises à un coma.

3) Hyperglycémie provoquée par voie orale. La glycémie s'élève de 0,54 à 0,76 gramme par litre au bout d'une heure 30. Retour au chiffre basal au bout de 2 heures 30. Sans hypoglycémie réactionnelle jusqu'à la cinquième heure.

4) Hyperglycémie provoquée par voie veineuse montrant une flèche hyperglycémique à 1,60 gramme à la 10ème minute, puis une décroissance expredentielle jusqu'à 0,58 gramme par litre à la 60ème minute.

5) Test à l'insuline (injection intra-veineuse de 7 unités I.O.). La glycémie baisse de 0,50 à 0,33 gramme par litre à la quinzième minute. Puis revient progressivement au chiffre basal.

6) Test de tolérance à la leucine : pas de modification significative de la glycémie après ingestion de 10 grammes de leucine, mais installation d'un coma progressif entre la 30ème et la 60ème minute, régressant rapidement sous perfusion glucosée.

7) Epreuve à l'adrénaline : la glycémie de base est de 0,55 gramme par litre et ne subit aucune modification durant une heure.

8) Exploration biologique des surrénales, normale.

9) Electro-encéphalogramme à jeûn (glycémie = 0,38 gramme par litre); le tracé est altéré de type comitial, sans foyer; le rythme de base est instable, contenant un α labile en hyperpnée, remplacé en avant par des rythmes lents "têta". On enregistre surtout en hyperpnée des ondes lentes et des bouffées lentes paroxystiques bi-fronto-temporales. Après perfusion glucosée (glycémie = 0,88 gramme par litre) le rythme de base est plus stable, les accidents paroxystiques plus rares.

En conclusion, hypoglycémie organique sévère, évolutive, avec un taux de glycémie à jeûn compris entre 0,20 et 0,50 gramme par litre, malgré un régime riche en hydrates de carbone.

Intervention le 8.9.1960 (Dr HEPP). Intervention difficile, hémorragique et longue. Le pancréas gauche est normal; dans la tête par contre, on palpe un noyau très dur de la taille d'une prune, situé à la partie supérieure du petit pancréas de Winslow et sa dissection sera extrêmement difficile car il s'insinue en partie derrière le tronc veineux mésentérico-portal.

Après un essai infructueux d'énucléation de la tumeur, on est obligé d'effectuer une duodéno-pancréatectomie céphalique large. Elle comporte la section du pancréas à la jonction corporéo-caudale, la section de l'estomac à la jonction des deux tiers inférieurs et du tiers supérieur, la section du duodénum à droite du pédicule mésentérique, son bout distal est suturé, la section du cholédoque au bord supérieur du duodénum.

Le temps de réparation comporte l'abouchement dans une anse jéjunale montée en "Y" successivement d'amont en aval : de la tranche pancréatique,

de la voie biliaire et de l'estomac. L'intervention est conduite sous perfusion de soluté glucosé à 100 pour 1 000 puis 300 pour 1 000. Pendant le temps d'exploration, la glycémie est de 1,30 gramme par litre; après ablation de la tumeur, elle montre 3,80 grammes par litre.

Examen anatomo-pathologique (Dr. MARTIN) : le nodule tumoral est arrondi, bien limité, de 28 millimètres de diamètre, creusé par une cavité kystique.

Histologiquement la tumeur a une structure polymorphe et on trouve un nombre important de monstruosités nucléaires franches et des aspects d'envahissement capsulaire et surtout endovasculaire. L'origine Langerhansienne est attestée par l'existence d'une différenciation structurale de type endocrine. Le pancréas conserve par ailleurs une structure exocrine normale. Les colorations par la fuschine paraldéhyde confirment qu'il s'agit d'une tumeur à différenciation β. La répartition des îlots de Langerhans sur le pancréas péri-tumoral correspond sensiblement à celle d'un pancréas normal. Sur les colorations électives, la numération cellulaire des îlots montre un pourcentage nettement élevé des cellules "alpha" et "delta" (51,7 pour cent de cellules α et δ; contre 48,3 pour cent de cellules β). En conclusion, tumeur Langerhansienne nodulaire bien limitée à structure polymorphe ayant les caractères tinctoriaux manifestes d'une différenciation β exclusive. Le nombre des anarchies nucléaires et des mitoses est franchement atypique et tel qu'il est normal de dire qu'il s'agit plus d'un carcinome que d'un adénome malgré l'absence d'envahissement ganglionnaire. Mais en dépit de l'aspect histologique, le pronostic réel de ces tumeurs, malgré les anarchies les plus évidentes, reste toujours imprévisible. Sur les autres organes, les seules anomalies sont l'existence d'une importante hépatite interstitielle aiguë.

Les suites opératoires sont simples dans l'immédiat, avec retour de la glycémie à la normale. Un mois après l'intervention, le transit digestif est satisfaisant, la glycémie normalisée aux alentours de 1 gramme; l'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse montre une ascension à la 10ème minute (1,98 gramme par litre et un retour à la normale à la 45ème minute). Le bilan nutritionnel montre une insuffisance digestive modérée que l'on traite par opothérapie pancréatique. L'électro-encéphalogramme est normalisé même à l'hyperpnée. Deux occlusions post-opératoires sur brides sont à déplorer dans les semaines qui suivent, mais ultérieurement, la guérison clinique et biologique est confirmée (actuellement le recul est de 5 ans).

OBSERVATION 11 - G... Léa (Dr KLOTZ)

ADENOME LANGERHANSIEN DE L'ISTHME DU PANCREAS - ENUCLEATION.

Cette femme de 64 ans, secrétaire, connaît un premier malaise hypoglycémique en avril 1964 à son bureau : elle devient brusquement incapable de répondre au téléphone vers 16 heures, se couvre de sueurs, ce qui cède après absorption d'un morceau de sucre.

D'autres épisodes identiques surviennent deux fois par semaine environ et débutent dans l'après-midi; bâillements, sueurs, confusion mentale, indifférence ou au contraire agitation, énervement. La malade a noté que l'absorption d'eau sucrée amène la régression rapide de tous ces symptômes, qu'elle arrive ainsi à prévenir.

Par la suite des malaises avec nausées et vomissements orientent vers une étiologie digestive de ce syndrome, d'autant que les radiographies biliaires montrent une exclusion de la vésicule. Le 20 septembre 1964 survient une perte de connaissance brutale durant une heure et demie, accompagnée de phénomènes convulsifs, suivie d'aphasie. Dans les jours qui suivent, on découvre une hypoglycémie à 0,40 gramme par litre. Un traitement corticoïde est institué, mais les épisodes lipothymiques reprennent et en décembre 1964 motivent l'hospitalisation dans le Service du Dr KLOTZ. L'examen clinique constate une obésité, le poids étant de 96 kilogrammes pour une taille de 1,62 mètres. Par ailleurs on découvre un goître euthyroïdien.

Les troubles psychiques sont à type d'agitation désordonnée, d'agressivité ou au contraire d'une affectivité excessive.

Examens para-cliniques :

1) Glycémie à jeûn : 0,40 gramme par litre.

2) Cycle glycémique : 0,26; 0,56; 0,35; 0,21.

3) Epreuve du jeûne tolérée pendant 48 heures, mais instabilité psychique suspecte (glycémie à 0,50 gramme par litre).

4) Hyperglycémie provoquée enzymatique : la glycémie dosée de demi-heure en demi-heure passe successivement de 0,58 à 1,46; 1,55; 1,64; 1,50; 0,74.

5) Test au tolbutamide :
standard, on observe un malaise à la vingtième minute qui oblige à prescrire du sucre.

Après deux jours de régime hyperglucidique, la glycémie chute à la quarantième minute à 0,03 gramme par litre; à 0,08 gramme par litre à la 80ème minute et à ce moment, l'apparition d'un malaise avec perte de conscience oblige à suspendre l'épreuve et à perfuser du sérum glucosé hypertonique par voie intra-veineuse.

6) Test à la leucine positif (glycémie à 0,20 gramme par litre à la 180ème minute.)

7) Test à l'insuline provoquant une chute profonde de la glycémie de 0,45 à 0,11 à la 30ème minute, ce qui occasionne un malaise et oblige à arrêter l'épreuve.

8) Test au glucagon normal.

9) Insulinémie, normale tant à jeûn qu'après surcharge glucosée (Dr FELBER,

Lausanne) : départ 5 micro unités par millilitre avec une glycémie à 0,58; au bout de 30 minutes 40 micro unités par millilitre pour une glycémie à 0,96; à la 60ème minute 40 micro unités par millilitre pour une glycémie à 1,15; à la 120ème minute 40 micro unités par millilitre, glycémie 0,09; à la 180ème minute, 26 micro unités par millilitre, glycémie 0,42.

10) Electro-encéphalogramme, tracé peu organisé, discrètement irritatif dans les zones temporales.

11) Radiographies gastroduodénales n'objectivant pas d'anomalie.

12) Cholécystographie : la vésicule est exclue et la voie biliaire principale discrètement augmentée de volume.

13) Artériographie sélective coeliaque et mésentérique supérieure mettant en évidence une petite opacité arrondie de 1,2 centimètre de diamètre siégeant à gauche de l'artère gastro-duodénale et irriguée par une de ses branches (cliché n° 1).

La survenue d'un coma complète le tableau neurologique, et l'origine organique de cet hyperinsulinisme ne fait plus de doute.

Intervention le 18.5.65 (Dr HEPP). Coeliotomie médiane. Rien dans la tête pancréatique proprement dite, mais à gauche de l'artère gastro-duodénale juste au niveau de l'isthme, on sent surtout au palper bi-manuel un nodule gros comme une noisette. En incisant très peu le parenchyme pancréatique, on parvient à énucléer aisément le nodule. Pour ce faire il a fallu lier un petit vaisseau superficiel et faire l'hémostase dans le fond de la poche d'un petit élément artériel. La cavité sera laissée ouverte avec un Penrose au contact. Une biopsie du tissu pancréatique apparemment sain a été faite au bord de cette cavité. On est frappé par l'apparente absence de vascularisation du noyau lui-même, son image étant sans doute liée à la vascularisation de la coque qui l'entoure. Le pancréas gauche est extrêmement réduit de volume, il n'est guère plus important que l'index, et l'artère splénique volumineuse qui est à son bord supérieur est presque aussi grosse que lui. Nulle part ailleurs dans le pancréas on ne sent d'autres nodules suspects, mais on a des difficultés d'hémostase au niveau de la tête du pancréas et on devra laisser un élément de Spongel et un drain de Penrose.

La vésicule est d'aspect inflammatoire, à parois épaisses; elle est ouverte et ce n'est qu'en expulsant son contenu que l'on parvient à chasser les calculs et à prouver ainsi sa nature lithiasique. Cholécystectomie rétrograde avec intubation du cystique. Radiomanométrie sans anomalie particulière. Un drain sous hépatique.

Compte rendu histologique (Dr E. MARTIN) : nodule polylobé, élastique de 12 millimètres de diamètre, de couleur bigarrée, variant du gris jaunâtre au rouge foncé. Il s'agit d'un adénome Langerhansien différencié à cellules claires à stroma mixte, à la fois scléreux et vasculaire. Les colorations à la ruschine-paraldéhyde provent la nature β de cet adénome.

Le petit fragment de pancréas sain ne montre ni pancréatite ni anomalie d'un minuscule îlot de Langerhans seul retrouvé.

Suites opératoires : la glycémie est très élevée dans les premiers jours post-opératoires, puis revient à la normale. Le 21 mai, malaise brutal lors d'un chargement de position, accompagné de sueurs, dyspnée et chute tensionnelle; on pense à un malaise hypoglycémique et tout rendre dans l'ordre après absorption de sucre. Mais le lendemain la dyspnée est réapparue, la tension basse à 9-6 (normalement 14-8). On ne retrouve pas de phlébo-thrombose des membres inférieurs, mais l'aspect électro-cardiographique affirme l'origine embolique de ce malaise. Un traitement anti-coagulant par l'héparine relayée par la Pindione assurera la guérison.

A distance, le résultat clinique est excellent et la glycémie est stable aux alentours de 1 gramme par litre.

OBSERVATION 12 - SAU... Guy (Pr. Ch. DEBRAY et Dr KLOTZ)

ADENOME LANGERHANSIEN DU CORPS DU PANCREAS - ENUCLEATION.

Il s'agit d'un adolescent de 20 ans chez qui le début des troubles semble remonter à 10 ans auparavant.

En novembre 1951, crise convulsive toniclonique, sans aura, survenant le matin à jeûn.

Entre 1951 et 1952, nouvelles crises identiques qui sont mises sur le compte d'un traumatisme crânien bénin datant de 1949. Le diagnostic d'épilepsie est porté, un traitement par le gardénal institué, mais il n'empêche pas les crises de se reproduire.

En décembre 1952, par suite de l'aggravation des accidents, le malade est hospitalisé à Limoges; on découvre alors une hypoglycémie à 0,45; 0,60. Le gardénal est supprimé, d'autant que l'électro-encéphalogramme montre des anomalies de type métabolique mais pas de tracé comitial. Un traitement par le sirop de sucre permet d'espacer les accidents.

En 1954, on note quelques "crises nerveuses"; rapidement les troubles sont corrigés par l'apport supplémentaire de 8 morceaux de sucre par jour et ce régime accorde un répit de 5 ans sans aucune manifestation clinique.

En 1960, les crises neurologiques réapparaissent avec, cette fois, de légères modifications : précédées d'une aura qui durait une demi-heure, caractérisées par une sensation de désintéressement vis-à-vis de l'entourage avec diminution de l'attention permettant au malade de pressentir sa crise, mais sans qu'il puisse la prévenir. Les accidents convulsifs s'accompagnaient alors souvent de morsure de la langue, sans perte des urines et étaient suivis d'une asthénie extrême.

En août 1961, nouvelles crises convulsives dont une sans perte de connaissance, apparaissant quand le malade n'absorbe pas de sucre la nuit.

En octobre 1961, hospitalisation dans le Service du Pr DEBRAY :

l'examen clinique constate alors le bon état général de ce jeune homme qui pèse 78 kilogrammes pour 1,80 m. Du point de vue psychique, bien que l'on note une certaine diminution de la mémoire, le succès aux derniers examens confirme l'absence de trouble grave.

En dehors des accès, le malade se plaint de douleurs à l'épigastre et à l'hypochondre gauche survenant souvent une à deux heures avant le repas et calmées par l'alimentation.

L'examen somatique est négatif.

Examens complémentaires :

1) Cycle glycémique : 0,5; 0,35; 0,35; 0,45; 0,30.

2) Epreuve du jeûne : bien supporté pendant 24 heures (glycémie entre 0,30 et 0,50).

3) Hyperglycémie provoquée par voie orale : départ, 0,45 grammes par litre; à la 120ème minute 1,10 gramme par litre; à la 180ème minute 0,98 gramme par litre.

Les dosages hormonaux des 17 céto-stéroïdes, des 17 hydroxy-corticostéroïdes fournissent des valeurs sensiblement normales. Test de Thorn normal.

Radiographies du crâne normales. Electro-encéphalogramme normal.

Amylasémie, amylasurie normales.

Transit baryté gastro-duodénal : le bulbe duodénal est irrégulier, mais sans image d'ulcère.

La calcémie est à 97 mg par litre (il existe une petite note spasmophilique : signe de Chvostek, tétanie positive au garrot).

Intervention le 20.12.61 (Pr. Ag. MERCADIER) : incision médiane.

a) Mobilisation du bloc duodéno-pancréatique ne permettant pas de voir ni de palper de tumeur. Division du grand épiploon entre deux lignes de ligature, permettant de découvrir une tumeur du volume d'une cerise située au bord inférieur du corps du pancréas, faisant corps avec le parenchyme et vascularisée par un pédicule très net.

b) Exérèse de cette tumeur avec ligature isolée du pédicule vasculaire, le parenchyme attenant étant emporté, des points appuyés en U suturant la zone excisée.

c) On ne palpe pas d'autres tumeurs au niveau du segment caudal du pancréas, ni du hile splénique. Fermeture pariétale sur un drain en regard de la zone d'excision.

Compte rendu histologique (Dr E. MARTIN) : la tumeur comporte

deux nodules assez bien individualisés correspondant histologiquement à des adénomes Langerhansiens typiques à cellules β (coloration par la fuschine-paraldéhyde).

Les suites opératoires sont simples, la glycémie monte à 2,60 grammes par litre pour descendre le lendemain de l'intervention à 1,25 et se stabiliser aux alentours de 1 gramme le huitième jour. La guérison est maintenue depuis 4 ans.

OBSERVATION 13 - Soeur PRO... (Pr. DECOURT)

ADENOME LANGERHANSIEN DU PETIT PANCREAS - PANCREATECTOMIE TOTALE. (Résumé de l'observation déjà rapportée par J.L. de GENNES et Coll.)

Soeur PRO..., religieuse, est âgée de 36 ans lors de l'apparition des premiers troubles à la fin de l'année 1956. Malaises matinaux avec céphalées, asthénie, sueurs profuses, puis aggravation avec, chaque matin, somnolence invincible au réveil de la malade. Véritable torpeur accompagnée de pâleur intense, de sueeurs et d'une sensation de faim impérieuse améliorée électivement et rapidement par l'ingestion de sucre. Deux épisodes comateux en novembre 1957 surviennent à jeûn et la constatation d'une glycémie à 0,70 gramme par litre met sur la voie du diagnostic.

D'autres manifestations neurologiques surviennent : secousses cloniques des membres supérieurs, suivies de parésie transitoire, paresthésies distales, rapidement régressives dès le sucrage.

En 1958, deux autres épisodes comateux surviennent sans séquelle neuro-psychique apparente.

L'aggravation et le rapprochement des malaises conduisent à hospitaliser la malade à Angers : la glycémie est alors inférieure à plusieurs reprises à 0,40 gramme par litre. Après une exploration digestive et métabolique complète qui ne s'avérait pas concluante (hyperglycémie par voie orale ; épreuve à l'adrénaline, hyperglycémie provoquée par voie orale; épreuve à l'adrénaline; radiographies digestives), une laparotomie exploratrice est décidée mais aucun adénome ne peut être décelé et le chirurgien refuse d'avoir recours d'emblée à une pancréatectomie de réduction.

Au cours des 18 mois suivants les troubles continuant à s'aggraver, la malade est confiée au Pr DECOURT en novembre 1960.

L'examen clinique montre alors une obésité évidente avec une prise de 13 kilogrammes en quelques années (son poids est passé de 74 à 87 kilogrammes). L'interrogatoire apprend que les malaises sont quotidiens et qu'il est devenu nécessaire de réveiller la malade dès 6 heures du matin pour lui faire ingérer des aliments sucrés, faute de quoi elle reste plongée dans un état de torpeur stuporeuse avec sueurs profuses. En dehors des malaises matinaux, la malade pouvait mener une vie normale pendant le reste de la journée.

Examens para-cliniques.

1) L'hypoglycémie à jeûn est confirmée, inférieure à 0,40 gramme par litre.

2) L'épreuve de restriction glucidique de Conn doit être interrompue au bout de 18 heures en raison d'un coma débutant.

3) L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale n'est pas significative à deux reprises (courbe de type normal, puis diabétique).

4) L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse : glycémie de base 0,38; flèche glycémique à 1,90 gramme par litre à la 10ème minute; décroissance exponentielle jusqu'à 0,60 gramme par litre à la 90ème minute.

5) Le test à la leucine est négatif.

6) Le test à l'insuline par voie intra-veineuse abaisse la glycémie de 0,48 à 0,36 gramme par litre à la 10ème minute. Tandis qu'une perte de connaissance débutante fait interrompre l'épreuve.

7) L'exploration hormonale des surrénales se révèle normale; de même que des radiographies de la selle turcique.

Ainsi la netteté du syndrome clinique qui groupe à l'évidence tous les signes de la triage de Whipple est telle que ces explorations biologiques semblent suffisantes pour décider une nouvelle laparotomie, à la recherche d'un adénome Langerhansien ou d'une tumeur rétro-péritonéale.

Deuxième intervention le 24.1.61 (Pr. Ag. MERCADIER) qui, malgré le palper le plus attentif ne permet de percevoir aucun adénome, si bien que l'on pratique alors, selon la règle habituelle, une pancréatectomie gauche dont la tranche de section passe au bord gauche du tronc porte.

La section extemporanée de la pièce d'exérèse ne découvre aucun nodule, ce que l'histologie confirme ultérieurement (Dr TOURNEUR).

L'évolution confirme d'ailleurs l'inefficacité de ce temps opératoire et dès le troisième jour la glycémie est inférieure à 0,60 gramme par litre et la malade présente des malaises identiques, sinon plus sévères que précédemment.

Au cours d'une nouvelle hospitalisation à la Pitié, on élimine l'origine hépatique de cette hypoglycémie par le test à l'adrénaline et le test au glucagon très démonstratif.

L'authenticité de l'hypersécrétion insulinique est prouvée :

- de manière indirecte par un test au tolbutamide pratiqué sous couvert d'une recharge glucidique préalable. On note une chute profonde de la glycémie de 0,84 à 0,39 gramme par litre en 30 minutes; avec surtout une absence de remontée secondaire.

- De manière directe par le dosage du taux d'insuline plasmatique par la

méthode biologique et par la méthode immuno-radiochimique de Berson révélant des taux d'insuline à jeûn significativement élevés : dosage biologique 90 micro unités par millilitre à 14 heures; 140 micro unités par millilitre à 7 h 30; 135 micro unités par millilitre à 8 h 30 au cours d'un malaise. Dosage immuno-radiochimique à jeûn de l'insuline :

Glycémie	0,36	0,42	0,30	0,61
Insulinémie	80	65	119	70

(limite supérieure de la normale = 70 micro unités par ml d'après E. Samols).

Les test dynamiques couplés étudiant simultanément la glycémie et l'insulinémie sous l'influence du tolbutamide et du glucagon sont caractéristiques.

Ainsi l'hyperinsulinisme est absolument certain et la malade est confiée de nouveau au chirurgien.

Troisième intervention (Pr. Ag. MERCADIER) le 7.2.1962. Là encore on ne peut palper d'adénome dans ce qui reste de pancréas. La pancréatectomie caudale est alors complétée par une résection isthmique et céphalique presque totale passant au ras du bord gauche du cholédoque.

Les coupes extemporanées, de même que l'examen histologique ultérieur ne trouvent toujours pas d'adénome (Dr E. MARTIN).

Ce qui fut confirmé par l'évolution : glycémie inférieure à 0,35 gramme par litre dès l'arrêt des perfusions glucosées, aggravation des signes cliniques avec tolérance du jeûne atteignant à peine 4 à 5 heures, obligeant à une multiplication des repas tout au long du nycthémère et conduisant finalement la malade à ajouter un repas supplémentaire au milieu de la nuit.

L'administration de Prednisone jointe à ce régime hyperglucidique ne parvient pas à limiter la survenue des malaises hypoglycémiques et ne fait qu'augmenter la prise de poids. Un essai d'équilibration de la glycémie par des injections de glucagon (3 milligrammes toutes les 3 heures) n'apporte que peu d'amélioration.

Devant cette aggravation nette, la décision est prise d'intervenir à nouveau de manière radicale en ne négligeant pas la recherche d'un insulome de siège ectopique.

Des explorations digestives complémentaires sont reprises pour essayer de localiser cet adénome (radiographies du cadre duodénal en couche mince, scintigraphie hépatique) mais ces examens sont normaux.

Compte rendu de la quatrième intervention du 25.7.62 (Pr. Ag. MERCADIER). Reprise de l'incision médiane, la palpation du fragment de pancréas ne permet pas de percevoir de tumeur. On décide donc de procéder à l'exérèse complète du parenchyme pancréatique restant. Découverte de la veine mésentérique supérieure puis du tronc porte au niveau du pédicule hépatique,

la coupe passe au bord gauche des éléments veineux et ceux-ci ne gêneront pas au cours de l'intervention. Section de la première anse jéjunale. Section de l'estomac au niveau de l'antre. On procède alors à l'exérèse en bloc du tissu pancréatique et du tube digestif attenant. On s'aperçoit qu'une large languette de parenchyme pancréatique s'engage derrière le pédicule mésentérique et on décide de l'extirper. Après section première du parenchyme on trouve sur la coupe l'adénome qui est tout à fait postérieur, mesure 1 centimètre de long sur 1 centimètre de large et tranche, par sa coloration rouge brun sur le parenchyme voisin. Le rétablissement de la continuité digestive est fait par anastomose choledoco-jéjunale termino-terminale et anastomose gastro-jéjunale.

Le succès de l'intervention est rapidement évident : dès le soir même la glycémie s'élève au-dessus de 5 grammes, certifiant l'exérèse totale de tous les tissus insulino-sécréteurs. Tous les malaises antérieurs disparaissent, ne laissant subsister que deux problèmes : l'équilibration du diabète pancréatoprive et le retentissement de l'insuffisance pancréatique externe.

Cependant, 11 mois plus tard, le résultat clinique est excellent. Le poids est passé de 88 à 72 kilogrammes, restant encore un peu supérieur à la normale. Le diabète pancréatoprive est bien équilibré avec une dose d'insuline de 12 I.P.Z. + 20 N.P.H. par jour. Quant à l'insuffisance pancréatique externe, elle est certaine, mais cliniquement bien tolérée : 2, 3 selles par jour, excellent état général. L'exploration biologique montre un gros déficit en lipase. Mais sur le plan pratique, l'opothérapie pancréatique substitutive semble remédier suffisamment à ce déficit enzymatique.

Examen anatomo-pathologique (Dr E. MARTIN) : la tumeur pancréatique a une structure endocrine non manifestement maligne, présentant au niveau de certains des éléments un type sécrétoire nettement β. Cet adénome insulinogène est accompagné par une hyperplasie diffuse non adénomateuse de la totalité des îlots de Langerhans avec nette augmentation de la proportion des éléments β. Cette constatation incite à penser que la présence d'une polynésie à cellules B n'est pas suffisante pour expliquer à elle seule l'existence d'une hypoglycémie et qu'elle peut très bien accompagner un adénome sécrétant.

OBSERVATION 14 - PEN... François (Pr. BRICAIRE)

ADENOME LANGERHANSIEN DE L'ISTHME DU PANCREAS - PANCREATECTOMIE SUB-TOTALE.

C'est depuis un an environ que le comportement de cet étudiant de 25 ans s'est modifié : troubles psychiques, troubles de la parole avec lapsus, mouvements inexpliqués, troubles de l'équilibre. En juillet 1963, un délire aigu accompagné d'agitation psychomotrice, de mouvements convulsifs, aboutit au coma avec perte des urines, morsure de la langue et sueurs profuses. On note un signe de Babinski bilatéral et une raideur.

L'hospitalisation à Saint-Brieuc découvre alors une hypoglycémie

à 0,30 gramme par litre et en dépit des perfusions de sérum glucosé, l'état stuporeux dure pendant plus d'un mois.

L'interrogatoire est difficile en raison d'un état d'indifférence et d'une attention non soutenue. L'examen clinique est négatif.

Examens complémentaires :

1) Glycémie à jeûn : 0,35 gramme par litre.

2) Cycle glycémique 0,55; 1,30; 0,95; 0,35; 0,45.

3) Epreuve du jeûne avec régime de Conn comportant 40 grammes de glucide par jour. Deux accidents neurologiques aigus pseudo-pithiatique surviennent : agitation délirante, cris, sanglots avec sueurs très abondantes et signe de Babinski bilatéral. Troubles rétrocédant instantanément sous l'influence du sérum glucosé hypertonique intra-veineux (la glycémie est alors entre 0,40 et 0,50 gramme par litre).

4) Hyperglycémie provoquée per os non caractéristique.

5) Epreuve au tolbutamide intra veineux : glycémie de départ 0,30; 20 minutes 0,15; 30 minutes 0,10; 45 minutes 0,10; 90 minutes 0,25; 120 minutes 0,60. Cette épreuve est caractéristique d'un hyper insulinisme organique du fait de l'absence de remontée précoce de la glycémie.

6) Les dosages d'insulinémie montrent des valeurs 100 fois supérieures à la normale.

7) Electro-encéphalogramme; tracé discrètement ralenti sans focalisation.

8) Tomographies du pancréas après double insufflation gastrique et rétro-péritonéale, ne mettant pas en évidence de tumeur.

9) Un bilan hépatique demandé en raison d'antécédents d'hépatite virale en 1963 vérifie l'intégrité des fonctions, en particulier la B.S.P. est normale, l'électrophorèse également, de même que les tests de floculation et le cholestérol.

10) Le test au glucagon n'a pas été pratiqué.

Intervention le 24.6.1964 (Pr. Ag. MERCADIER). Incision médiane. Décollement du bloc duodéno-pancréatique et du méso-gastre postérieur ne permettant pas de palper de tumeur.

Ayant le souvenir d'une tumeur sécrétante du prolongement rétro-portal de la tête du pancréas, on décide d'explorer celui-ci en libérant le crochet pancréatique du tronc veineux. Pour ce faire on est obligé de procéder à l'exérèse distale du pancréas. Ligature des vaisseaux spléniques. Retournement progressif de la rate et la partie distale du pancréas; arrivé au bord droit du tronc porte, on découvre la tumeur au niveau de la face postérieure de l'isthme, elle est enchassée dans le parenchyme et décelée à la palpation. Elle a exactement la forme d'un haricot, sa consistance est plus

ferme que le reste du parenchyme mancréatique. Section de celui-ci au ras des vaisseaux gastro-duodénaux et de l'arcade duodéno-pancréatique supérieure. Le parenchyme céphalique juxta-duodénal reste en place. Un drain dans la loge splénique. Un drain à proximité de la coupe parenchymateuse. L'examen histologique confirme la nature adénomateuse et Langerhansienne de type β, sans signe de malignité.

Les suites opératoires sont compliquées par l'apparition d'un épanchement pleural gauche qui témoigne d'une collection sous-phrénique gauche, qui se complique un mois plus tard par l'apparition d'un syndrome occlusif et péritonéal, conduisant à une réintervention le 25.7.64. (Pr. Ag. MERCADIER). Il s'agit de la rupture dans la grande cavité péritonéale d'un pseudo-kyste collecté dans l'arrière cavité des épiploons, vraisemblablement développé aux dépens du parenchyma pancréatique restant. Drainage. Un syndrome de détresse respiratoire apparaît deux jours après cette réintervention, et malgré une trachéotomie et des broncho-aspirations répétées, le malade meurt dans un tableau asphyxique.

OBSERVATION 15 - AUG... Louis (Pr. VIALLE et Pr BERTRAND, Tours).

ADENOME LANGERHANSIEN DU CORPS DU PANCREAS. - PANCREATECTOMIE CAUDALE LAISSANT L'ADENOME EN PLACE.

Le malade a subi une pancréatectomie gauche pour une hypoglycémie grave et c'est dans les suites de cette intervention que le malade est hospitalisé dans le Service du Dr HEPP. En effet l'intervention s'est compliquée :

a) de la persistance de l'hypoglycémie
b) de l'apparition d'une fistule pancréatique externe, au niveau de l'hypochondre gauche.

L'examen montre un sujet pâle, amaigri, à l'état général médiocre, avec une fièvre à 38°. Les troubles neuro-psychiques sont importants : convulsions agitant continuellement le malade, tremblements accentués des extrémités, confusion, prostration, incapacité de répondre aux questions posées. Cet état sub-comateux s'accompagne d'une hypoglycémie à 0,30 gramme par litre. L'examen de l'abdomen le montre souple sans circulation collatérale; au niveau de l'hypochondre gauche, deux fistules dont l'une est obturée; celle restée ouverte laisse suinter 10 à 200 cc par 24 heures d'un liquide clair. En dépit de la réanimation par voie veineuse, l'état ne fait que s'aggraver et quelques jours après son admission le malade décède dans un tableau de coma hypoglycémique irréversible.

Vérification anatomo-pathologique (Dr MARTIN). Il existe un faux kyste post-nécrotique au niveau de l'arrière cavité des épiploons et on a la surprise de découvrir au niveau du corps du pancréas, un nodule tumoral de 1 centimètre de diamètre parfaitement arrondi, ferme, blanchâtre, non remanié par la nécrose et qui est donc situé à proximité immédiate de la résection antérieure. On ne trouve pas de diffusion ganglionnaire manifeste. Par ailleurs, hyperplasie surrénalienne, et nombreux foyers de cytostéatonécrose dans tout l'étage sus-mésocolique.

L'étude histologique montre que cette tumeurs est un volumineux adénome Langerhansien à structure trabéculo-alvéolaire, à différenciation essentiellement β et sans signe de malignité. On note de plus une adénose cortico-surrénalienne bilatérale considérable.

OBSERVATION 16 - W... R. (Pr. RUDLER)

ADENOME LANGERHANSIEN DE LA TETE DU PANCREAS. - ENUCLEATION + PANCREATECTOMIE GAUCHE.

W... R. est un homme de 35 ans, monteur en chauffage central. L'histoire de la maladie débute en 1953, il y a 5 ans par des troubles sensoriels (diplopie, vertiges, céphalées) mis sur le compte d'une intoxication oxycarbonée car survenus après avoir vidé une chaudière de chauffage central.

En janvier 1954, nouvelle "intoxication" traduite par des troubles sensoriels identiques, et 24 heures plus tard par une perte de connaissance nécessitant une hospitalisation au cours de laquelle la glycémie se révèle à 0,90 gramme par litre.

En novembre 1954, le malade est hospitalisé en neurologie pour perte de connaissance précédée de désorientation, vertiges, troubles de la vue et céphalées.

Un électro-encéphalogramme montre un tracé très fortement perturbé, avec ondes lentes prédominant à gauche. Puis on note des épisodes d'amaurose de 10 à 15 minutes et des crises "d'hypersomnie" suivies d'une période de confusion et d'une amnésie totale. De plus les troubles psychiques sont patents, le patient devient colérique et même brutal.

En janvier 1956, la constatation d'une glycémie à 0,43 et 0,46 gramme par litre oriente le diagnostic.

Examens complémentaires :

1) L'hyperglycémie per os montre une courbe caractéristique d'un hyperinsulinisme organique (0,56; 1,04; 0,45; 0,34 de demi-heure en demi-heure) mais le diagnostic envisagé est toujours celui d'une encéphalopathie consécutive à une intoxication oxycarbonée. Les troubles neurologiques s'aggravant (confusion, coma, crises convulsives et état dépentiel progressif), le malade est hospitalisé en psychiatrie en 1957.

En 1958, un dosage de la glycémie à jeûn montre une hypoglycémie franche à 0,39 gramme par litre. Dès lors, une nouvelle série d'explorations biologiques est entreprise :

1) Epreuve du jeûne pendant 11 heures après un repas comprenant 100 grammes d'hydrates de carbone. Au départ 0,42; une heure après 0,98; 11 heures après 0,28 gramme par litre mais sans trouble clinique et l'épreuve est malheureusement arrêtée à ce moment.

2) Une nouvelle hyperglycémie provoquée per os est, elle aussi, caractéristique d'un hyperinsulinisme organique de même que l'épreuve par voie veineuse.

3) Un test à l'insuline après injection de 9 unités par voie veineuse fournit une réponse nette.

4) L'électro-encéphalogramme montre une souffrance globale profonde de l'encéphale avec légères prédominances fronto-temporales gauches. Aucun élément épileptogène.

En conclusion, il s'agit d'une hypoglycémie organique d'allure évolutive sévère ayant comporté plusieurs comas et ayant abouti à un état dépentiel progressif. Biologiquement, l'hypoglycémie est franche à plusieurs reprises. La triade de Whipple présente. L'échec d'un traitement corticoïde (100 mg de cortisone par jour), pendant un mois, amène à proposer une intervention après avoir éliminé une cause hépatique, surrénalienne ou hypophysaire.

Intervention le 20.10.1958 (Pr. RUDLER). Incision transversale sus-ombilicale chez un malade gras. Décollement duodéno-pancréatique. On ne palpe rien dans la tête ni dans la queue du pancréas. On se résoud donc à une spléno-pancréatectomie gauche après quoi seulement on découvre à la palpation un noyau de la taille d'une cerise dans la tête au niveau de son cadran supéro-droit. Incision du parenchyme sur ce noyau. Enucléation aux ciseaux du nodule qui contient un peu de liquide brunâtre. Fermeture pariétale sur un drainage.

Examen anatomo-pathologique (Pr. RUTISHAUSER et Dr GEPTS) : nodule de 8 millimètres de diamètre, ferme, de coloration jaunâtre. Histologiquement, il s'agit d'un adénome insulaire en sclérose à cellules β. Sur le pancréas gauche des îlots de Langerhans sont abondants et volumineux avec une légère prédominance pour les cellules β.

Les suites opératoires sont simples, glycémie stable aux environs de 0,80 gramme par litre. L'hyperglycémie provoquée per os est normalisée. Mais l'amélioration neuropsychique est imparfaite, bien qu'il n'existe plus de crises convulsives ni de coma. Ce cas pose un problème médico-légal : quel est le rôle de l'intoxication oxycarbonée dans la persistance des troubles psychiques ?

OBSERVATION 17 - BOR... Flavie-Albertine.

ADENOME LANGERHANSIEN DE LA TETE DU PANCREAS. - ENUCLEATION + PANCREATECTOMIE GAUCHE.

Cette femme de 73 ans, ancienne infirmière, souffre depuis une dizaine d'années de malaises survenant le matin à jeûn et en fin de matinée. Comme infirmière-visiteuse, il lui arrivait fréquemment d'avoir un état vertigineux après une longue promenade et elle avait remarqué que l'absorption de 2 à 3 morceaux de sucre faisait disparaître le malaise. En 1961, aggravation de la symptomatologie : première perte de connaissance faisant discuter une origine cardiaque ou neurologique mais les divers examens complémentaires

sont normaux, en particulier le tracé électro-encéphalographique. En décembre 1963, surviennent plusieurs pertes de connaissance dont la dernière, survenue sur la voie publique, aboutit à un état semi-comateux avec agitation. Babinski bilatéral et sueurs, glycémie à 0,14 gramme par litre.

L'examen clinique note un amaigrissement de 3 à 4 kilogrammes pendant les 3 derniers mois, actuellement la malade pèse 44 kilogrammes. Des troubles de la mémoire de constitution récente, cependant la malade nous signale que depuis deux ans, il existe une torpeur matinale aboutissant parfois à un véritable état subcomateux qu'elle prévient empiriquement par ingestion de sucre à 24 heures. L'étude des antécédents ne permet de relever en 1960 qu'une hystérectomie pour polyadénomatose utérine et sclérose endométriale.

Examens paracliniques :

1) Cycle glycémique : 7 heures 0,14; 11 heures 0,25; 17 heures 0,62; 22 heures 0,62.

2) Epreuve du jeûne prolongé : positive. Triade de Whipple vérifiée.

3) Hyperglycémie provoquée I.V. caractéristique d'un hyperinsulinisme organique : 0,42; 1,14; 1,62, 1,70; 1,02; 0,56; 0,42; 0,41 six heures après le début de l'épreuve.

4) Dosage de l'insulinémie par la méthode du tissu adipeux (Melle MOREL) : 2 000 micro-unités par millilitre à 7 heures le matin à jeûn. Deux jours plus tard 760 micro-unités par millilitre à 7 heures et 1 125 micro-unités par millilitre à 13 heures. (La valeur normale étant de 150 à 600 micro-unités par millilitre).

Au total, la gravité du tableau clinique qui comporte plusieurs comas et le syndrome biologique caractéristique conduisent à l'intervention.

Intervention le 25.2.1964 (Dr ROHNER) : médiane sus-ombilicale qui se révèlera suffisante chez cette malade maigre, peu profonde. Incision de lame gastro-colique. Le corps et la queue apparaissent normaux à la vue et au palper bi-manuel. Le décollement duodéno-pancréatique ne permet de percevoir aucune tumeur ni en avant ni arrière. Vérification des aires d'ectopie : pédicule hépatique, petit épiploon, angle duodéno-jéjunal. On décide de prélever alors pour examen extemporané les zones suspectes :

a) Impression de petits nodules mal délimités au niveau du hile splénique; pancréatectomie caudale partielle, plus splénectomie.

b) Sur la face antérieure de la tête, petit nodule de 2 à 4 millimètres de diamètre, verdâtre ou gris, probablement ganglionnaire. Prélèvement de l'un d'eux.

c) Lésion identique sur la face postérieure de la glande que l'on prélève.

d) On palpe enfin un épaississement nodulaire à l'union du corps et de la tête, correspondant en avant à un épaississement capsulaire, blanchâtre.

Section d'une branche de la gastro-duodénale (la masse est à un centimètre à gauche d'elle) puis énucléation aisée d'un petit nodule rond, gros comme un pois, de teinte plus foncée que le parenchyme avoisinant qui se clive aisément. Suture par un point en X.

Examen histologique extemporané : le prélèvement "d" est bien un insulome. Un drain aspiratif dans l'hypochondre gauche. Une lame en caoutchouc au contact du pancréas. Fermeture pariétale.

Examen anatomopathologique : le nodule tumoral a la taille d'un petit pois; il est élastique, rose, jaunâtre, très finement granulaire. L'insulome est constitué de cellules modérément protoplasmiques, un peu éosinophiles, à noyaux réguliers ronds à ovalaires, avec quelques petites irrégularités de taille mais sans atypie ni mitose. La disposition de ces cellules est en petits cordons ou en petits îlots. Le tissu pancréatique adjacent montre une sclérose notalbe avec d'assez nombreux îlots. La queue du pancréas montre une discrète sclérose péricanaliculaire avec des îlots de Langerhans nombreux souvent assez grands à répartition cellulaire normale. Conclusion, petit insulome à cytologie régulière associé à une polynésie pancréatique.

Les suites opératoires sont simples et la glycémie revient rapidement à la normale. Une hyperglycémie provoquée per os montre une courbe de profil normal.

La guérison se maintient depuis lors.

*
* *

	Age Sexe	Durée symptomes	Troubles psychiques	Troubles sensoriels	Crises convulsiv.	Coma	Poids	Glycémie à jeun la + basse	Triade Whipple	Epreuve jeûne	Hyperglycémie provoquée	Test au Tolbutamide
1-WEI...	53 F	6 mois	Oui	Oui	Non	Non	↗	0,40	+	non fait	per os +	+
2 - MON..	37 F	5 mois	Non	Oui	Non	Oui	↗	0,22	+	non fait	per os +	+ malai interrompu
3 -MUL..	35	18 mois	Oui	Oui	Non	Non	↗	0,40	+	24 h	I. V. +	+
4 - LAR..	49 H	2 mois	Oui	Oui	Non	Non	→	0,38	+	non fait	I. V. +	+
5 - LEF..	51 H	4 ans	Oui	Oui	Oui	Oui	→	0,36	+	+	I. V. +	non fait
6 - CHA...	30 F	6 mois	Non	Oui	Non	Oui	→	0,25	+	+	I. V. +	+
7 - PIN...	58 F	3 ans	Oui	Oui	Oui	Oui	↘	0,30	+	non fait	I. V. +	non fait
8 - CHI..	48 F	9 ans	Oui	Oui	Non	Oui	↗	0,40	+	+	I. V. +	non fait
9 - GAU..	42 F	2 ans	non	oui	Oui	Oui	↗	0,45	+	+	I. V. +	non fait
10 -VAS..	19 H	2 ans	Oui	Oui	Oui	Oui	→	0,20	+	+	I. V. +	non fait
11 - G..	64 F	1 an	Oui	Oui	Non	Oui	↗	0,40	+	-48h	per os, type diabétique	+
12 -SAU..	20 H	10 ans	Oui	Oui	Oui	Non	→	0,30	+	24 h	per os normale	non fait
13 -PRO..	42 F	6 ans	Non	Oui	Oui	Oui	↗	0,30	+	+	I. V. +	+
14 - PEN..	25 H	1 an	Oui	Oui	Oui	Oui		0,35	+	+	per os -	+
15 -AUG..	54 H							0,30	+	non fait		non fait
16-W...	35 H	5 ans	Oui	Oui	Oui	Oui	→	0,39	+	+	I. V. +	non fait
17-BOR..	73 F	10 ans	Non	Oui	Oui	Oui	↘	0,14	+	+	I. V. +	non fait

TABLEAU RECAPITULATIF

	Artério.	Localisation	Nombre	Interventions	Anapath.	Complications post-opératoires	Résultats	Recul dec. 65
		tête	I	Enucléation	Ad. L. typique	0	Guérison - Test tolbutamide Nal.	3 ans
		Isthme	I	Enucléation	Ad. L. typique	Hémorragie interne Splénectomie	Guérison - test Tolbutamide Nal.	4 ans
		corps	I	P. Gauche	Ad. L. typique	Abcès sous-phrénique. Splénectomie	Guérison. Test Tolbutamide Nal.	15mois
		queue	I	P. Gauche	Ad. suspect malignité	0	Guérison - test Tolbutamide Nal.	17mois
		corps	2	P. Gauche "aveugle"	2 Ad. L. + macropolynésie	Abcès sous-phrénique phlébite	Guérison. Cycle glycémique Nal.	22mois
	négative	corps	I	Enucléation	Ad. L. typique	0	Guérison	13mois
	négative	tête	I	D. P. céphalique	Ad. suspect malignité	0	Guérison, HGP, Nale	6mois
		tête	7	1-P. Gauche "aveugle" 2-P. subtotale	Adénomatose	Hypoglycémie	Persistance de l'hypoglycémie	5 ans
		isthme	I	Enucléation	Ad. L. typique	0	Guérison, HGP Nale	14mois
		Pt. pancréas	I	D. P. céphalique	Ad. suspect malignité	0	Guérison	5 ans
	positive	isthme	I	Enucléation	Ad. L. typique	Embolie pulmonaire	Guérison	7mois
		corps	2	Enucléoresect.	Ad. L. typique	0	Guérison	4 ans
		Pt pancréas	I	1-Exploration, 2-P. gauche. "aveug" 3-P. subtotale 4-P. totale	Ad. L. typique + hyperplasie	0	Guérison	3ans1/2
		isthme	I	P. subtotale	Ad. L. typique	Faux kyste nécrotique	Décès. Syndrôme asphyxique	
		corps	I	P. Gauche laissant l'adénome	Ad. L. typique	Fistule, hypoglycémie	Décès. Coma hypoglycémique.	
		tête	I	Enucléation + p. gauche	Ad. L. typique	0	Séquelles neuropsychiques	7 ans
		tête	I	Enucléation + + P. gauche	Ad. L. typique + Polynésie	0	Guérison, HGP Nale	1 an

ERVATIONS

CONCLUSIONS ET RESUME

Ce travail est basé sur l'étude de 17 observations d'hypoglycémie par adénome Langerhansien et sur l'analyse des observations publiées dans la littérature.

Le tableau clinique se résume le plus souvent à des manifestations neuro-psychiques paroxystiques (coma, crises convulsives, troubles du comportement) qui ne sont pas rapportés d'emblée à l'hypoglycémie, ce qui entraîne un long retard dans le diagnostic (plus de 3 ans en moyenne dans notre série). Ces malades sont habituellement considérés pendant de nombreuses années comme des épileptiques, des psychopathes et même des éthyliques, jusqu'à ce que l'attention soit attirée par la survenue des accidents à l'occasion du jeûne et surtout la régression des troubles par administration de sucre.

L'organicité de l'hypoglycémie, déjà évoquée par la sévérité des accidents neurologiques et une inconstante obésité, est affirmée par l'existence de la triade de Whipple (vérifiée dans nos 17 observations) et surtout la positivité de l'épreuve du jeûne, de très grande valeur pour la majorité des auteurs.

La nature hyperinsulinique de cette hypoglycémie peut être le plus souvent confirmée par le test au tolbutamide (positif dans les 8 observations où il a été pratiqué) et les dosages d'insulinémie (caractéristiques 6 fois sur 8), mais la négativité de ces épreuves ne saurait infirmer le diagnostic.

Ce syndrome métabolique d'hyperinsulinisme organique dûment authentifié constitue à lui seul l'indication opératoire. La tumeur est rarement mise en évidence avant l'intervention, mais l'artériographie sélective coeliaque et mésentérique nous a permis de la découvrir dans un cas.

Les difficultés thérapeutiques sont variables d'un cas à un autre:

- Quand la tumeur est évidente (12 fois sur 17) seul se pose le problème de l'étendue de l'exérèse. Selon son siège, son volume, on pourra

envisager une énucléation ou une pancréatectomie partielle. Cette exérèse peut être réalisée facilement dans les tumeurs du pancréas gauche; à droite, les risques de la duodéno-pancréatectomie sont plus importants, et cette intervention doit être réservée aux cas où l'énucléation apparaît difficile (l'absence de plan de clivage doit d'ailleurs faire suspecter la malignité : observations 7 et 10) et aux cas où l'on craint d'avoir créé des lésions canalaires au cours de l'énucléation, source ultérieure de fistule pancréatique (adénome centro-céphalique). Même dans ces cas où la découverte de la tumeur est facile, il faut toujours explorer minutieusement le reste de la glande à la recherche d'une ou de plusieurs tumeurs associées.

Dans 5 observations (obs. 5, 8, 13, 14, 15), l'exploration ne découvre aucune anomalie macroscopique. L'adénome est trop petit pour être palpé, et pourtant il faut l'enlever à tout prix car seule son ablation peut assurer la guérison. Les renseignements fournis par l'artériographie seraient surtout importants dans ces cas, pour préciser la topographie de la lésion et orienter le geste chirurgical. Lorsqu'on ne perçoit aucune anomalie malgré une exploration méthodique des aires d'ectopie et du prolongement rétro-veineux de la tête du pancréas, la tendance générale est de réaliser une pancréatectomie gauche large attoignant le plan portal, non pas dans un but de réduction d'une éventuelle hyperplasie Langerhansienne (incapable à elle seule de déterminer ce syndrome d'hyperinsulinisme organique), mais avec l'espoir d'enlever la tumeur, ce qui représente deux chances sur trois, étant donné la largeur de l'intervention qui enlève les deux tiers du pancréas environ et l'égale répartition des adénomes dans les divers segments de la glande. La persistance de l'hypoglycémie signifie que l'adénome est resté en place et peut faire discuter l'élargissement de la pancréatectomie, qui risque de conduire à une pancréatectomie totale (observation 13); mais l'indication doit en être longuement discutée (observation 8) car on en connaît les séquelles nutritionnelles et métaboliques. Certains auteurs américains (FONKALSRUD, MILLER) proposent une duodéno-pancréatectomie céphalique première justifiée par le fait que la majorité des adénomes qui passent inaperçus à la première intervention sont situés dans la tête du pancréas, partie la plus épaisse et la plus difficile à palper de la glande; d'autre part, au cas où l'élargissement de la pancréatectomie s'imposerait, le deuxième temps opératoire serait très simplifié.

Quand l'adénome a été enlevé, la guérison est immédiate et définitive; c'est habituel aussi bien pour les adénomes bénins que pour les tumeurs suspectes de malignité sur le plan histologique (de très rares observations dans la littérature ont montré une récidive tumorale à distance). Tous les troubles neurologiques disparaissent, sauf parfois certains états démentiels ou certaines amyotrophies secondaires à des hypoglycémies graves prolongées ayant entraîné des lésions neurologiques irréversibles.

A l'opposé, quand la tumeur n'a pas été enlevée, l'hypoglycémie persiste ou même s'aggrave, responsable d'un décès dans notre série (observation 15). Seule l'exérèse de la tumeur est susceptible d'apporter la guérison; la constatation sur la pièce opératoire de signes d'hyperplasie des îlots de Langerhans, de macropolynésie ne suffit pas à expliquer une hypoglycémie organique : il est actuellement prouvé que l'origine de ce syndrome est toujours d'ordre tumoral.

*
* *

Vu, le Président de Thèse :
Professeur A. SICARD

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - BORIES-AZEAU A., PUJOL H. et MIROUZE J.
La place de la pancréatectomie gauche dans le traitement des accidents hypoglycémiques par adénomes Langerhansiens.
Presse Méd., 1963, 71, 2361.

2 - BREIDHAL H.D., PRIESTLEY J.T. et RYNEARSON E.H.
Hyperinsulinism : surgical aspects and results.
Ann. Surg., 1955, 142, 698.

3 - CONN J.W. et SELTZER H.S.
Spontaneous hypoglycemia.
Amer. J. Med., 1955, 19, 460.

4 - DARNAUD C., HEPP J., MOZZICONACCI P., PERNOD R. et Coll.
Hypoglycémie par "adénome" Langerhansien.
Ann. Pediatric., 1962, 31, 1850.

5 - DEROT M., RAUTUREAU J. et RATHERY M.
Adénomes Langerhansiens hypoglycémiants; à propos de 3 cas.
Presse Méd., 1965, 73, 163.

6 - DREYFUS G., SEBAOUM J., DELZANT G., SCHULLER E. et GARNIER H.
Diagnostic d'un hyperinsulinisme organique chez l'adulte.
Journées Médicales annuelles de Broussais-La Charité, 1965, Expansion Scientifique française, Ed., 1 volume, 217.

7 - FIELD J.B.
Clinical and biochemical studies in patients with functionning islet-cell tumors.
Amer. J. Med., 1964, 36, 867.

8 - FLOYD J.C., FAJANS S.S., KOPF R.F. et CONN J.W.
Plasma insulin in organic hyperinsulinism : comparative effect of tolbutamide, leucine and glucose.
J. Clin. End. Met., 1964, 24, 747.

9 - FONKALSRUD E.W., DILLEY R.B. et LONGMIRE W.P.
Insulin-secreting tumors of the pancreas.
Ann. Surg., 1964, 159, 730.

10 - FREEARK R.J. et De PEYSTER F.A.
Progress in the diagnosis and surgical treatment of insulin-secreting tumors of the pancreas.
Surg. Clin. N. Amer., 1963, 43, 79.

11 - De GENNES J.L., JUNGERS P., SALTIEL H., MERCADIER M. et DECOURT J.
Sur les méthodes de diagnostic des hypoglycémies par adénomes Langerhansiens.
Presse Méd., 1963, 71, 1708 et 1735.

12 - GUILLEMIN G., LEGER G., ROULLET R., DUBOIS J., CORNET J., FEROLDI J. et PALIARD P.
Syndrome hypoglycémique. Adénomes Langerhansiens.
Lyon Chir., 1965, 61, 115.

13 - HANSON J.S.
Hypoglycemia associated with pancreatic islet-cell tumors.
Amer. J. Med., 1960, 28, 489.

14 - HOWARD J.M. et JORDAN G.L.
Surgical diseases of the pancreas.
1960, Pittman, Ed., London, 1 volume.

15 - KAHIL M.E., BROWN H. et DOBSON H.L.
Post-alcoholics hypoglycemia versus islet-cell tumor.
Gastro-enterology, 1964, 46, 467.

16 - LATASTE J. et NEVEUX J.Y.
Les pancréatites chroniques avec hypoglycémie sévère;
(à propos d'une guérison par sphinctérotomie).
Presse Méd., 1964, 72, 389.

17 - LEGER L., LEMAIGRE G. et MOULLE P.
Chirurgie des hypoglycémies pancréatiques, 14 tumeurs Langerhansiennes, 18 pancréatectomies de réduction.
Mém. Acad. Chir., 1965, 91, 687.

18 - LEGER L., ABELANET R., PATEL J.C., BOUTEILLE M. et LEMAIGRE G.
Tumeur mésenchymateuse, adénome Langerhansien et accidents hypoglycémiques.
Presse Méd., 1966, 5, 213.

19 - LEVRAT M. et Coll.
Le diagnostic radiologique des tumeurs endocriniennes du pancréas par la statigraphie axiale transverse.
Presse Méd., 1962, 70, 679.

20 - MAHLER R.J., GRANN V. et PURDY R.
Functionning islet-cell adenoma.
J. Amer. Med. Ass., 1964, 188, 791.

21 - MARKS V., AULD W.H.R. et BARR J.B.
Carcinoma of the stomach and other non pancreatic lesions as causes of spontaneous hypoglycemia.
Brit. J. Surg., 1965, 52, 925.

22 - MARSHALL S.F.
Islet-cell tumors of the pancreas producing hypoglycemia.
Surg. Clin. N. Amer., 1958, 38, 775.

23 - MATTEI, MARSILI et BONNEAU
Adénome Langerhansien.
Mém. Acad. Chir., 1964, 90, 465.

24 - MILLER D.R.
"Blind" distal pancreatectomy.
Surg. Gynec. Obstet., 1965, 121, 585.

25 - MOSS N.H. et RHOADS J.E.
Hyperinsulinism and islet-cell tumors of the pancreas (765 recorded tumors)
in HOWARD et JORDAN, 321-441.

26 - OLSSON O.
Angiographic diagnosis of islet-cell tumors of the pancreas.
Acta Chir. Scand., 1963, 126, 346.

27 - PATEL J., WAJCNER G. et CORMIER J.M.
Adénomes Langerhansiens hypoglycémiants. Données chirurgicales et anatomopathologiques.
Presse Méd., 1965, 73, 223.

28 - PORTER M.R. et FRANTZ V.K.
Tumors associated with hypoglycemia, pancreatic and extra-pancreatic.
Amer. J. Med., 1956, 21, 944.

29 - PRIESTLEY J.T., CONFORT M.W. et SPAGUE R.G.
Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cell adenoma.
Ann. Surg., 1949, 130, 211.

30 - RAUTUREAU J.
Les adénomes Langerhansiens sécrétants.
Thèse, Paris, 1965.

31 - ROBINEAU Y.
La pancréatectomie de réduction dans la polynésie pancréatique hypoglycémiante.
Thèse, Paris, 1965.

32 - RÖSCH J. et BRET J.
Arteriography of the pancreas.
Roentgenology, 1965, 94, 182.

33 - ROSNER L. et ELSTAD R.
Neuropathies des hypoglycémies chroniques.
Neurology, 1964, 14, 41.

34 - ROSSELIN G.
Hypoglycémies organiques d'origine pancréatique chez l'adulte.
Gazette Méd. France, 1963, 70, 829.

35 - RUDLER J.C. et MARTIN E.
Un cas d'insulome pancréatique.
Helv. Chir. Acta, 1959, 26, 493.

36 - SAMOLS E. et MARYS V.
Insulin assay in insulinomes.
Brit. Med. J., 1963, 1, 507.

37 - SENDRAIL M.
Les hypoglycémies d'origine Langerhansienne.
Cahiers Coll. Med., juillet 1960.

38 - SCHOLZ D.A., REMINE W.H. et PRIESTLEY J.T.
Hyperinsulinism : review of 95 cases of functionning pancreatic islet-cell tumors.
Proc. Staff Mayo Clin., 1960, 35, 545.

39 - SILVERSTEIN H.N., WAKIN K.G. et BAHN R.C.
Hypoglycemia associated with neoplasia.
Amer. J. Med., 1964, 36, 415.

40 - SINGLETON A.O. et CUNNINGHAM P.
Islet-cell tumors of the pancreas.
Ann. Surg., 1962, 155, 663.

41 - SOMMELET J. et BESSOT M.
Quatre adénomes Langerhansiens.
Mém. Acad. Chir., 1965, 91, 999.

42 - VAN-DER-SLUYS-VEER J., CHOUFOER J.C., QUERIDO A. et Coll.
Metastasizing islet-cell tumor of the pancreas associated with hypoglycemia and carcinoïd syndrome.
Lancet, 1964, 1, 1416.

43 - VU-NGOC-HUYEN D.
A propos de quelques cas de néoformation hypoglycémiante du pancréas. Mémoire pour le certificat d'Etudes Spéciales d'anatomie pathologique, Paris, 1964.

44 - WARREN K.W., McDONALD W.M. et VEIDEN-HEIMER M.C.
Trends in pancreatic surgery.
Surg. Clin. N. Amer., 1964, 44, 743.

45 - ZUIDEMA G.D., KIRSH M., TURCOTTE J.G., GAISFORD W.D., POWERS W. et KOWALCZYK R.S.
Pancreatic uptake of Se^{75} selenomethionine.
Ann. Surg., 1963, 158, 894.

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90